



FARMACOLOGIA DEGLI ANESTETICI LOCALI

- ✓ 1859: Niemann isola la **COCAINA** dall'Erytroxylon coca
- ✓ 1884: Koller impiega cocaina come anestetico topico oculare
- ✓ 1885: Halsted impiega cocaina per infiltrare tronchi nervosi
- ✓ 1888: Cornig impiega cocaina per via peridurale
- ✓ 1897: Braun aggiunge epinefrina alla cocaina
- ✓ 1899: Bier impiega cocaina per via subaracnoidea
- ✓ 1899: scoperta della **PROCAINA**
- ✓ 1900: scoperta della **BENZOCAINA**
- ✓ 1905: Braun impiega per la prima volta la procaina
- ✓ 1943: Loefgren e Lundquist sintetizzano la **LIDOCAINA**
- ✓ 1956: viene sintetizzata la **MEPIVACAINA**
- ✓ 1957: vengono sintetizzate la **ROPIVACAINA** e la **BUPIVACAINA**
- ✓ 1960: viene sintetizzata la **PRILOCAINA**
- ✓ 1963: viene introdotta nella clinica la **BUPIVACAINA**
- ✓ 1972: vengono sintetizzate la **ETIDOCAINA** e la **LEVOBUIPACAINA**



Martin-Duce A. A developmental history of local anesthesia. Ambulatory Surgery 2002; 9(4): 187-189

Ruetsch YA et al. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem 2001; 1(3): 175-82

Caratteristiche ideali di un anestetico locale

- ✓ Ottima potenza ed efficacia a basse concentrazioni
- ✓ Buona penetrabilità
- ✓ Breve periodo di latenza
- ✓ Lunga durata d'azione
- ✓ Bassa tossicità sistemica
- ✓ Nessuna neurotossicità
- ✓ Completa reversibilità d'azione
- ✓ Ph della preparazione il più possibile vicino a quello fisiologico
- ✓ Nessun fastidio all'iniezione
- ✓ Stabilità della preparazione

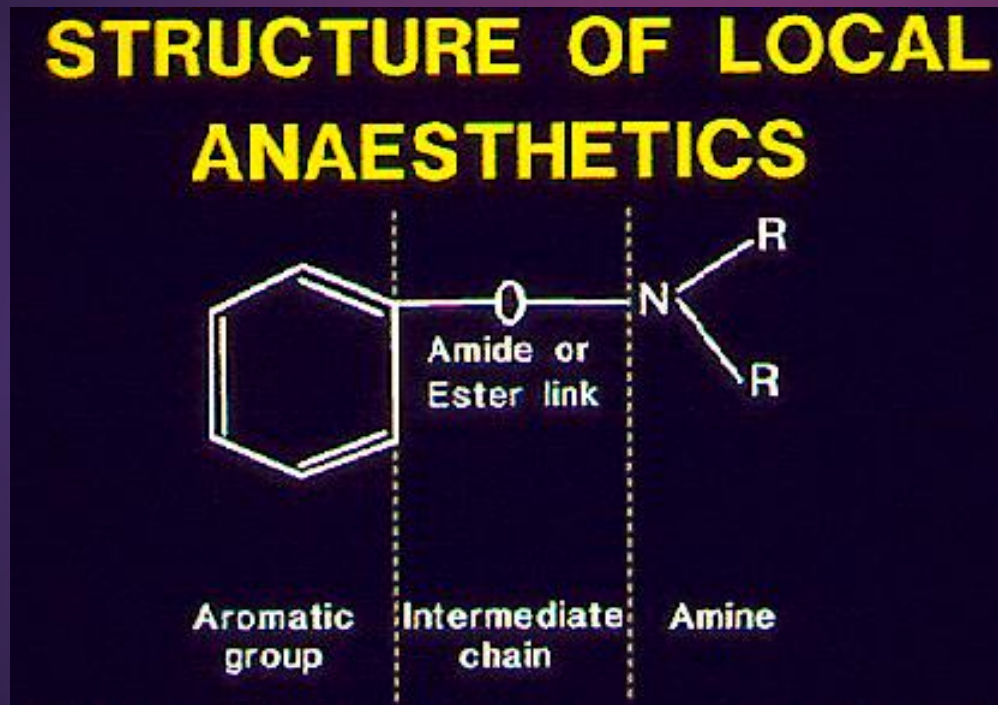
... Anestetico locale dicitur...

... una sostanza che posta a contatto con una fibra nervosa ne altera reversibilmente la capacità di attivare e condurre il potenziale d'azione...

ANESTETICO LOCALE	TOSSICITA'	POTENZA	INDICE ANESTETICO
Procaina	1	1	1
Pontocaina	12	5-10	0,5
Clorprocaina	2,4	0,5	0,2
Mepivacaina	0,75	3,0	4,0
Lidocaina	1,5	3,0	2,0
Bupivacaina	3,0	3-4	1,5

STRUTTURA E PROPRIETA' FISICO-CHIMICHE

- ✓ Basi deboli (pK_a tra 7,6 e 8,9)
- ✓ Composti da un polo lipofilo (anello aromatico) e da un polo idrofilo (amina terziaria)
- ✓ I due poli sono connessi da una catena intermedia costituita da un gruppo estereo o da un gruppo amidico



AMINOESTERI:

Procaina

Clorprocaina

Tetracaina

AMINOAMIDI:

Prilocaina

Etidocaina

Lidocaina

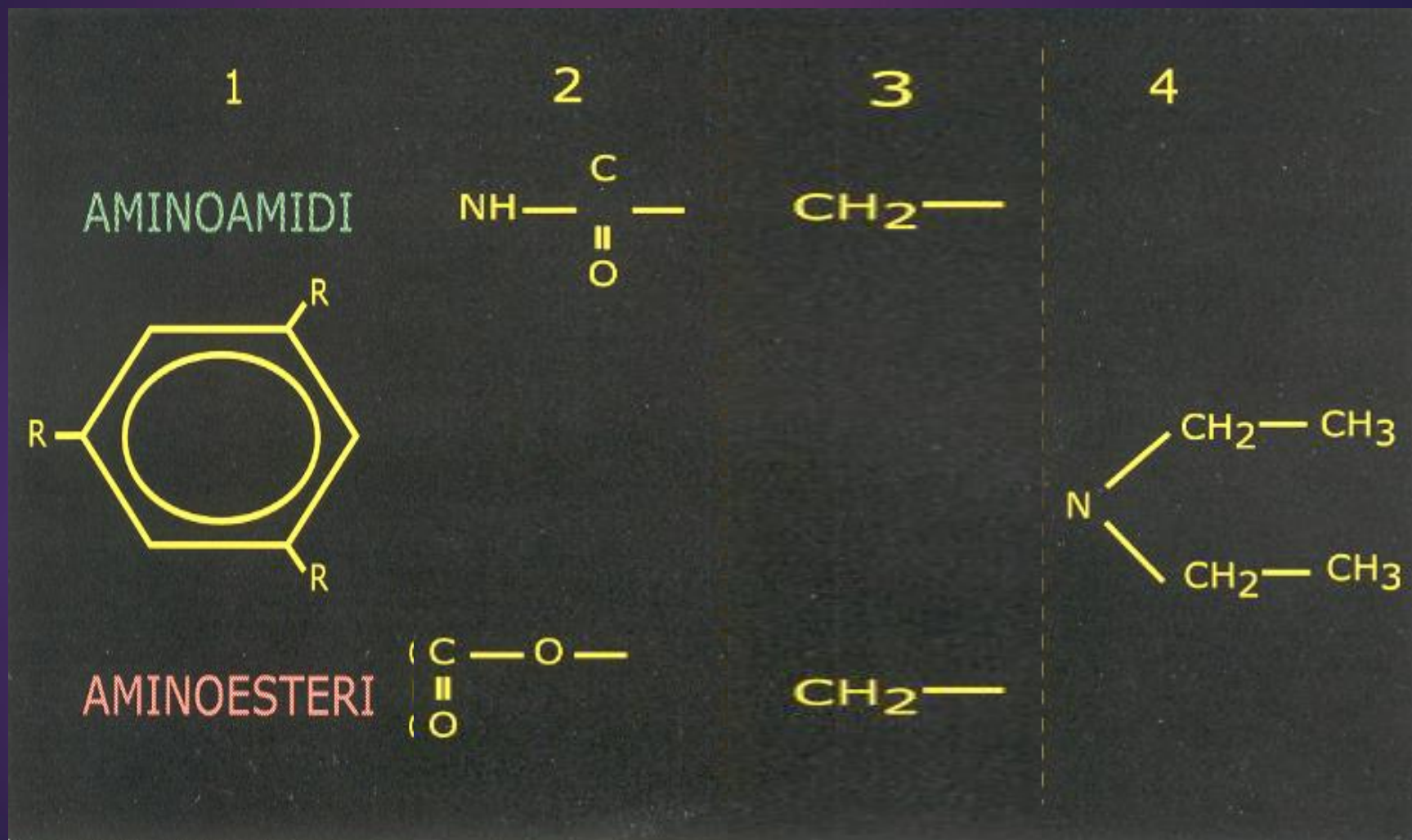
Mepivacaina

Bupivacaina

Ropivacaina

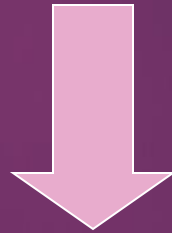
levobupivacaina

STRUTTURA E PROPRIETA' FISICO-CHIMICHE



CARATTERISTICHE CHIMICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI

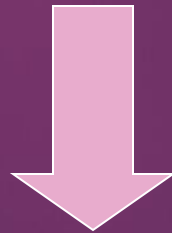
Il polo lipofilo determina la liposolubilità



diffusione tessutale
passaggio membrane biologiche
legame proteico

CARATTERISTICHE CHIMICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI

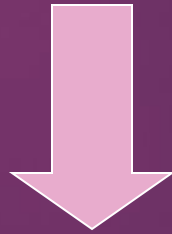
Il polo idrofilico determina l'idrosolubilità e la ionizzazione della molecola



attività farmacologica

CARATTERISTICHE CHIMICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI

Il legame **estereo** è un legame instabile che viene rapidamente idrolizzato dalle pseudocolinesterasi plasmatiche



Anestetici amino-esterici:
cocaina, procaina, clorprocaina,
tetracaina

CARATTERISTICHE CHIMICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI

Il legame **amidico** è un legame più stabile in quanto viene degradato più lentamente da parte di enzimi epatici



Anestetici amino-amidici:

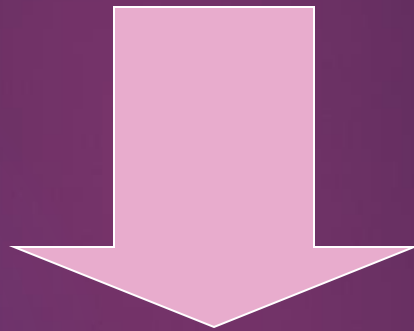
lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, prilocaina, benzocaina, etidocaina, ropivacaina e levobupivacaina

CARATTERISTICHE CHIMICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI

- ▶ Essendo basi deboli, gli A.L. nel plasma si trovano in forma libera sia in forma dissociata che non dissociata
- ▶ Le molecole dissociate (ionizzate) sono idrosolubili
- ▶ Le molecole non dissociate (non ionizzate) sono altamente liposolubili e quindi sono quelle che attraversano con maggiore facilità la membrana cellulare dove è posto il target d'azione
- ▶ Gli A.L. nel plasma si trovano anche in forma legata alle proteine plasmatiche

CARATTERISTICHE CHIMICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI

- Il pK_a di ogni molecola e il pH dei liquidi corporei



quota ionizzata / quota non ionizzata

Equazione di Henderson-Hasselbach

$$pH = pK_a + \log \text{ forma non ionizzata / forma ionizzata}$$

$$\log \text{ forma ionizzata / forma non ionizzata} = pK_a - pH$$

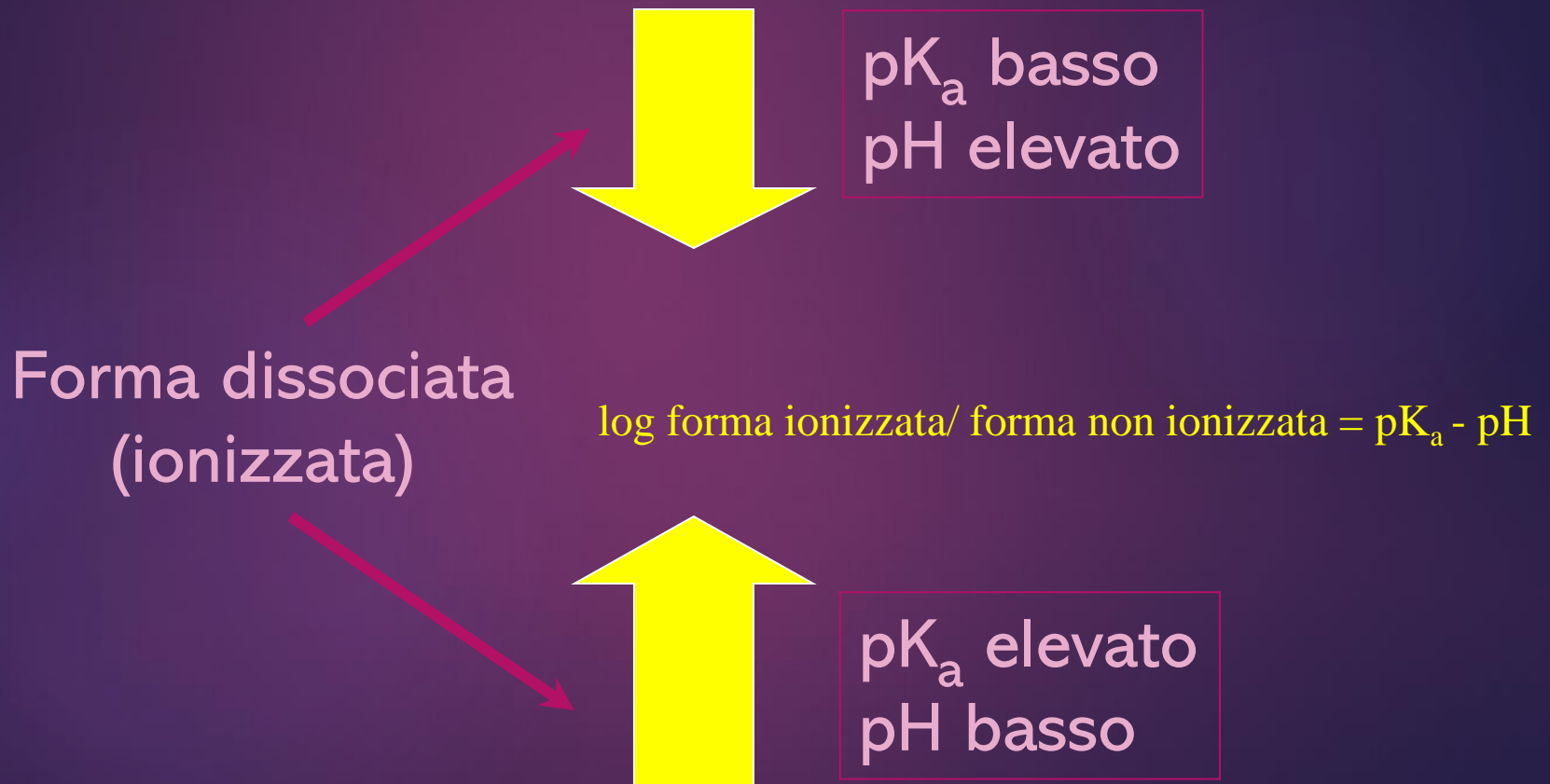
Active Species: The Role of Ionization

Under physiologic conditions, most local anesthetics exist in rapid equilibrium between the neutral and protonated, charged species (Fig. 2-9). The ratio of ionized (LH^+) to nonionized (L) molecules is given by the Henderson-Hasselbalch equation:

$$\frac{[\text{LH}^+]}{[\text{L}]} = 10^{\text{pK}_a - \text{pH}} \quad (1)$$

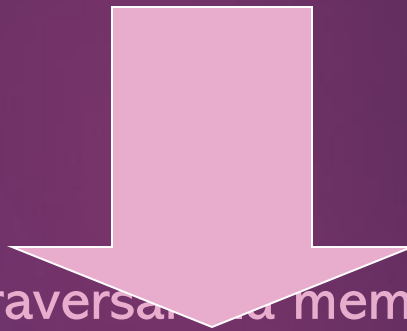
where the pK_a is the value of pH at which the concentrations of the unionized and ionized species are equal. The pK_a values of clinically used local anesthetics range from about 7.7 to 9.5 (27), so that in solution all these drugs are charged more often than they are uncharged. Protonation and deprotonation in solution are very rapid processes, occurring about 10^3 times per second. When the drug is buried in a membrane or bound to a protein molecule, however, these reactions can be much slower.

CARATTERISTICHE CHIMICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI



CARATTERISTICHE CHIMICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI

- ▶ Il pK_a degli A.L. è elevato (8-9), pertanto a pH fisiologico essi si trovano maggiormente nella forma dissociata



Difficoltà ad attraversare la membrana cellulare e a raggiungere il recettore all'interno della membrana

INIZIO D'AZIONE LENTO

Farmacocinetica e Farmacodinamica

► L'azione degli A.L. viene determinata da processi di:

- assorbimento
- distribuzione
- metabolismo
- eliminazione



condizionano onset time e
offset time

Farmacocinetica e Farmacodinamica

- ▶ L'assorbimento dipende da:
 - ▶ caratteristiche fisicochimiche dell'A.L.
 - ▶ sede di iniezione
 - ▶ flusso plasmatico locale
 - ▶ dose somministrata
 - ▶ aggiunta di vasocostrittori
 - ▶ carbonazione e alcalinizzazione dell'A.L.
 - ▶ temperatura

NB: modificazioni dell'assorbimento degli anestetici locali possono essere osservate in relazione all'età, alla gravidanza e alle malattie vascolari periferiche

Farmacocinetica e Farmacodinamica

- ▶ La distribuzione viene descritta da un modello farmacocinetico di tipo bi- o tricompartmentale:
 - ▶ la fase di scomparsa rapida dal circolo sistemico è correlata alla captazione da parte dei tessuti ad alta vascolarizzazione
 - ▶ la fase più lenta è correlata alla distribuzione nei tessuti a lento equilibrio e dalla fase di metabolismo ed escrezione
 - ▶ gli A.L. si concentrano maggiormente nel muscolo scheletrico e nel tessuto polmonare

Farmacocinetica e Farmacodinamica

- ▶ Gli A.L. vengono metabolizzati in composti più idrosolubili a livello :
 - ▶ plasmatico da pseudocolinesterasi plasmatiche se sono di tipo amino-esterico e ciò avviene rapidamente
 - ▶ epatico dal pool enzimatico microsomiale se sono di tipo amino-amidico e ciò avviene lentamente

Farmacocinetica e Farmacodinamica

- ▶ I metaboliti degli A.L. vengono escreti principalmente a livello renale. Solo in minima parte vengono escreti inalterati.

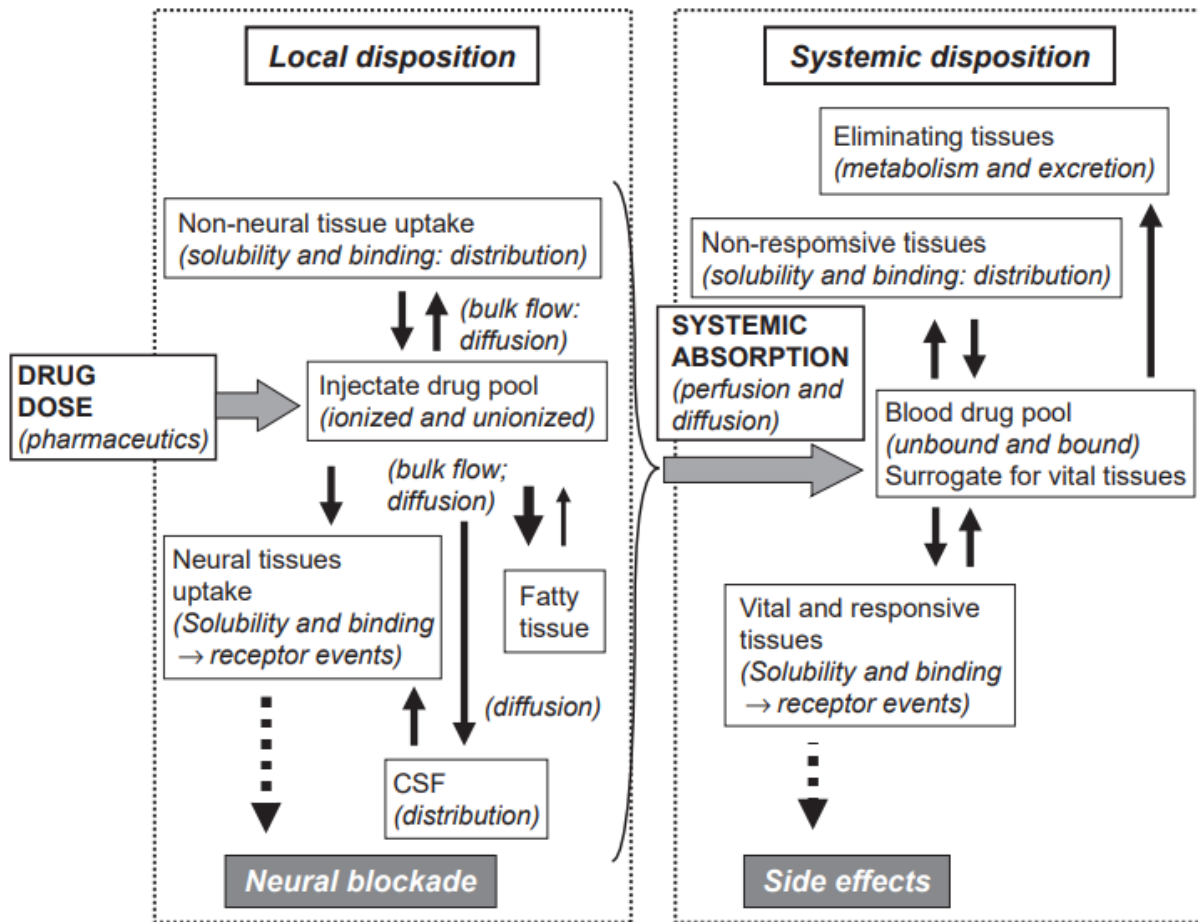


FIGURE 3-4. A conceptual model depicting the fate of local anesthetics injected perineurally.

Il potenziale d'azione

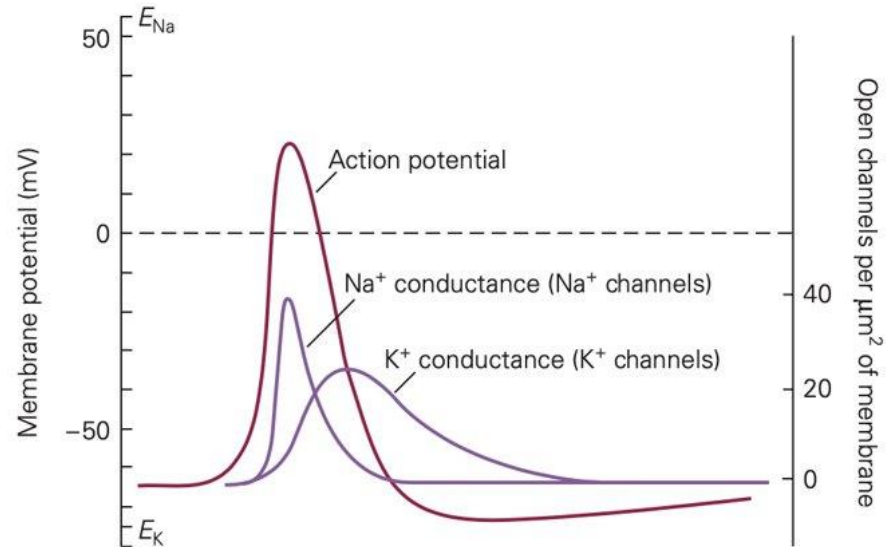
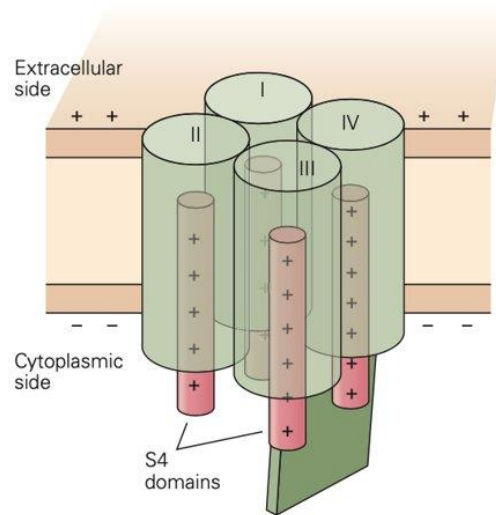


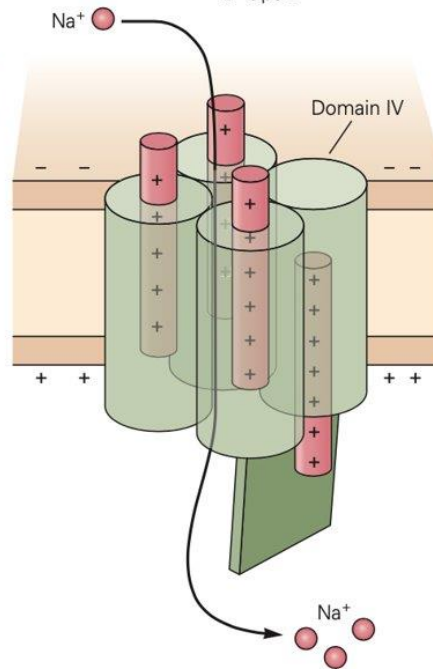
Figure 10–7 The sequential opening of voltage-gated Na⁺ and K⁺ channels generates the action potential. One of Hodgkin and Huxley's great achievements was to dissect the change in conductance during an action potential into separate components attributable to the opening of Na⁺ and K⁺ channels. The shape of the action potential and the underlying conductance changes can be calculated from the properties of the voltage-gated Na⁺ and K⁺ channels. (Adapted, with permission, from Hille 2001.)

C

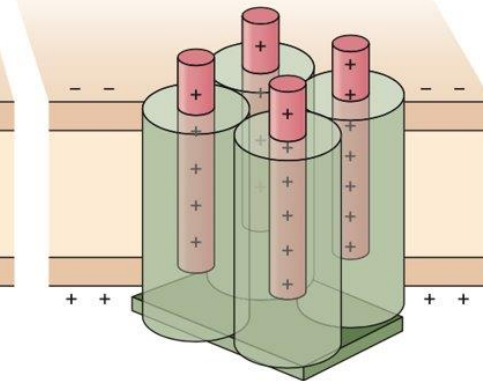
1 Resting (closed)



2 Open



3 Inactivated (closed)



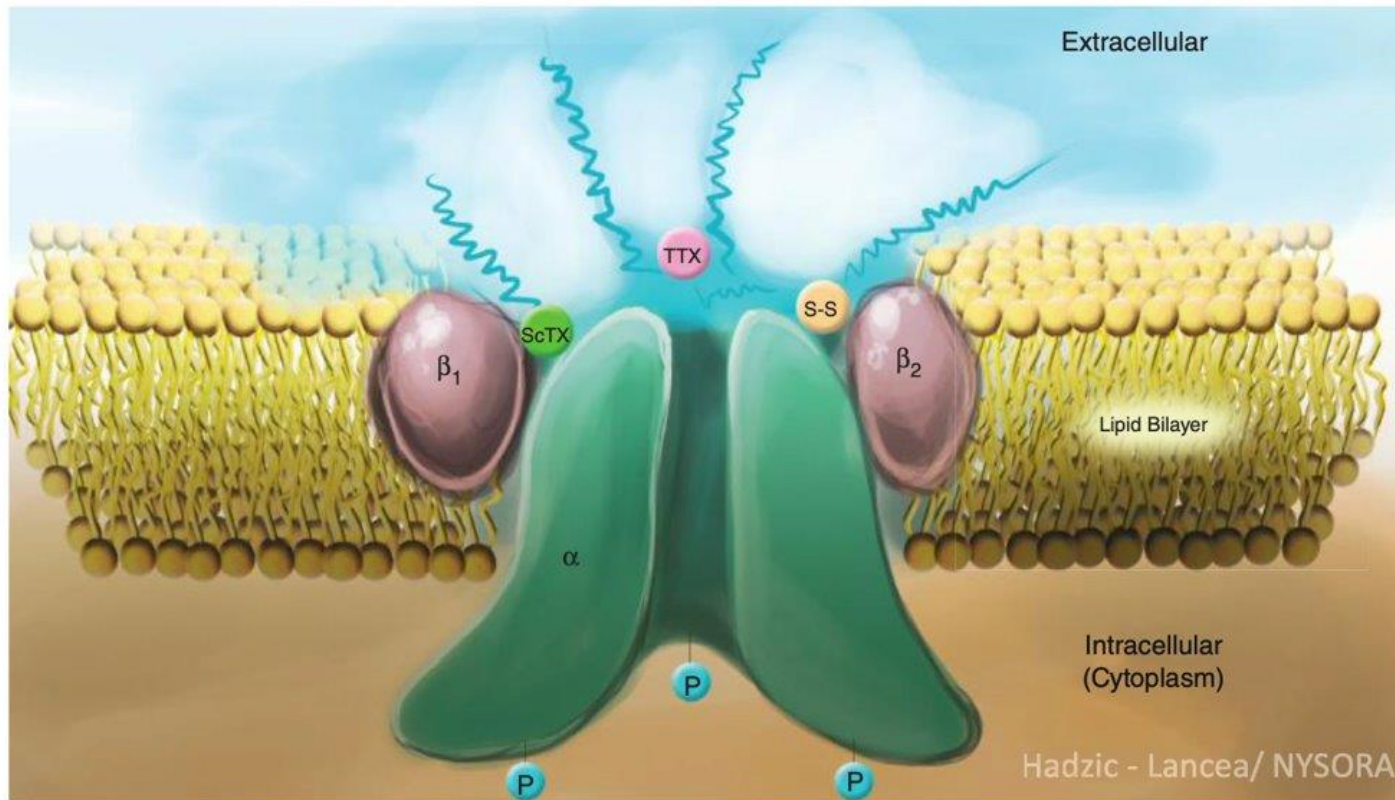
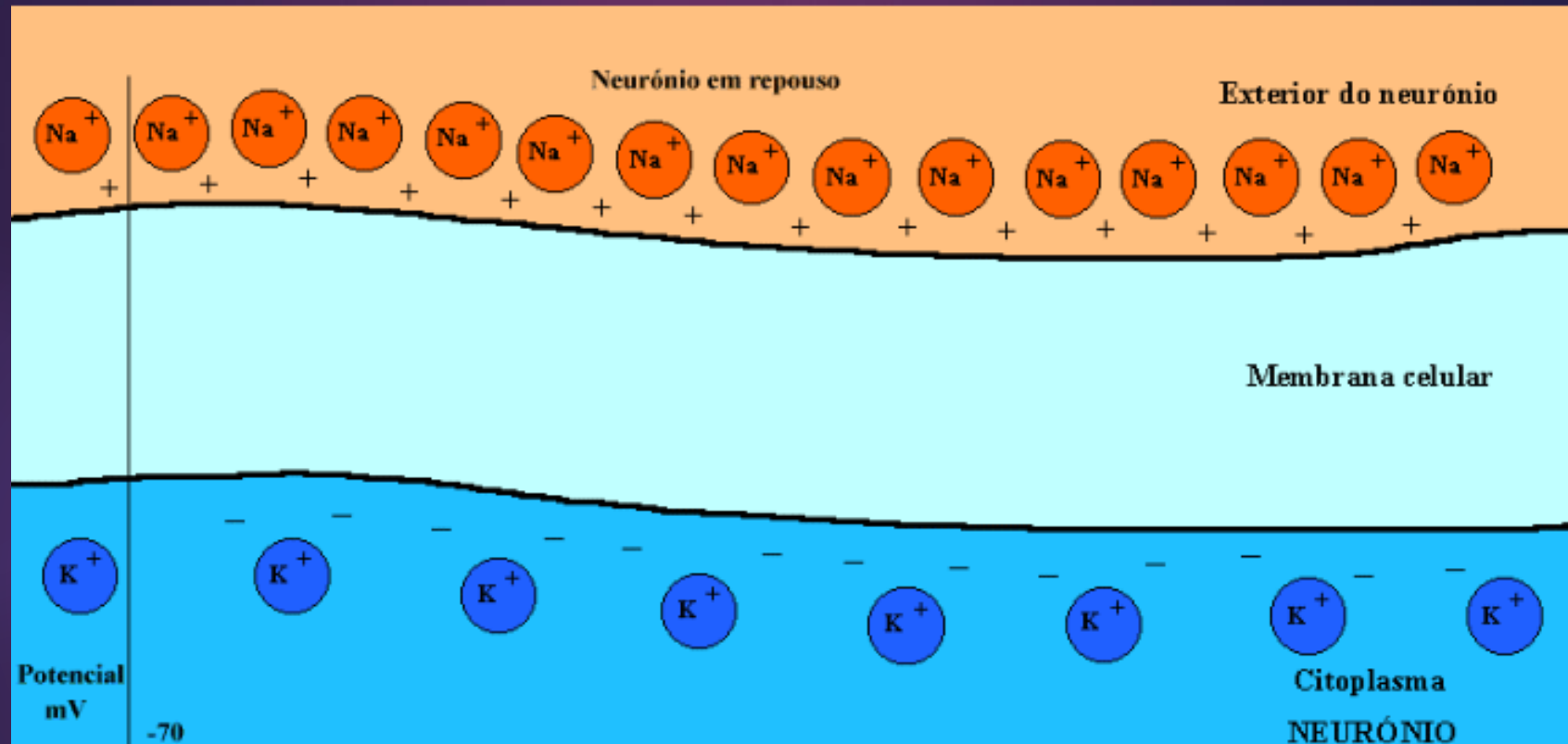
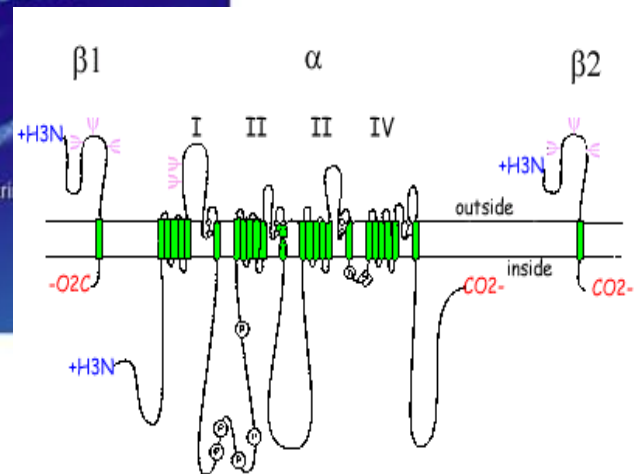
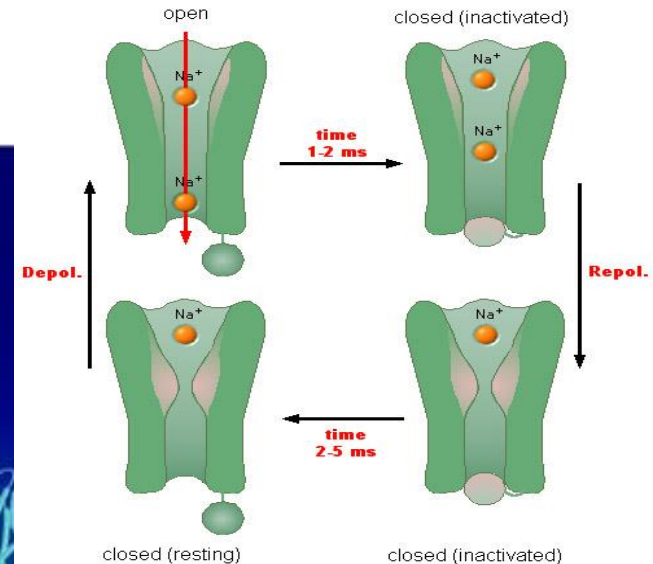
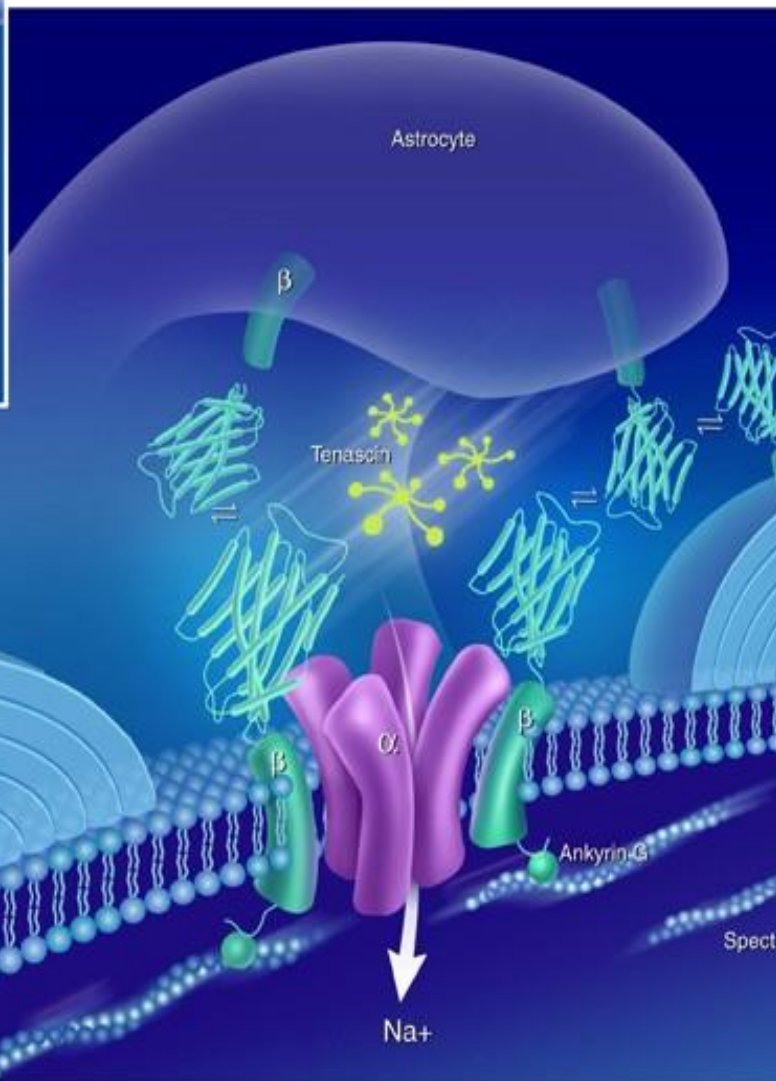


FIGURE 7-4. Cartoon of a Na channel in the plasma membrane. Note that all three subunits are heavily glycosylated on the extracellular side (see “squiggly” lines). In contrast to local anesthetics, note that both scorpion toxins (ScTX) and tetrodotoxin (TTX) have binding sites on the external surface of the channel. Note also that the cytoplasmic side of the channel is phosphorylated. (Reproduced with permission from Catterall WA: Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol Rev.* 1992 Oct;72(4 Suppl):S15-S48.)

Fisiologia della trasmissione nervosa e meccanismo d'azione





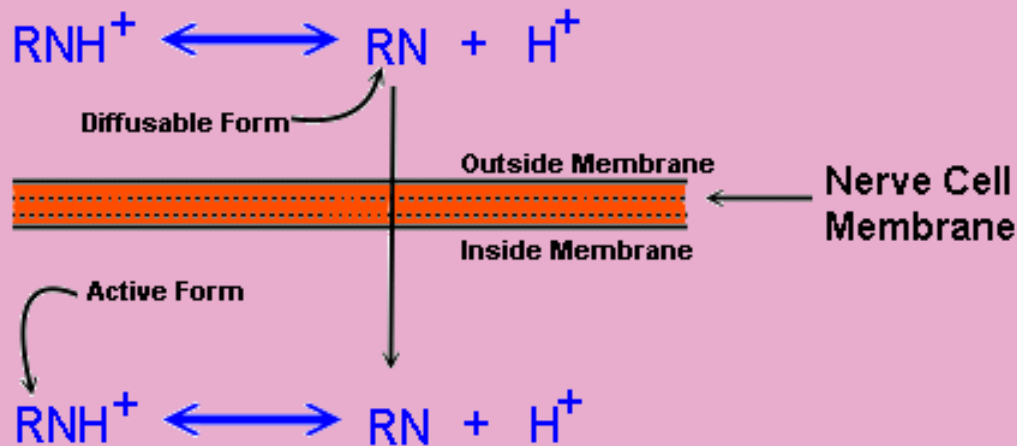
Sodium channel: an expanded model showing how the α -helices are arranged in the membrane.

Strichartz G. Anesthesiology 1976; 45: 421

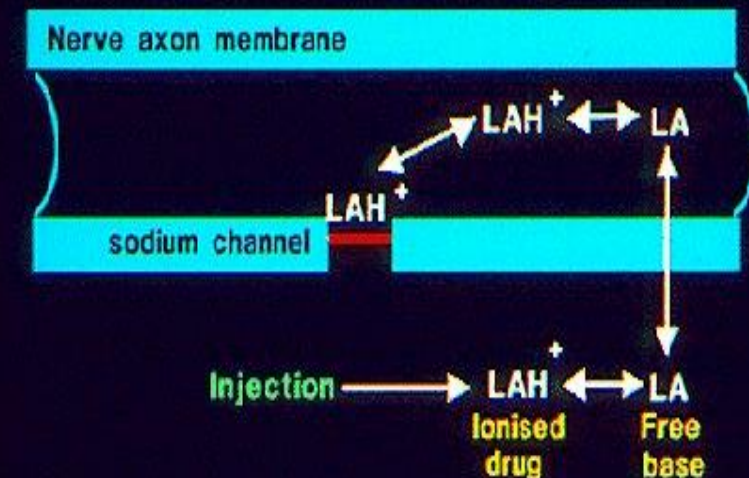
Courtney KR. International Anesthesiology Clinics 1988: 26:239

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI AL

- ▶ L'A.L. si lega ad un recettore adiacente al canale del sodio
- ▶ Una porzione di natura anionica del recettore attira la molecola dissociata dell'A.L.
- ▶ Viene alterata la struttura del canale del sodio che perde la sua funzionalità
- ▶ La membrana del nervo rimane polarizzata e non più eccitabile



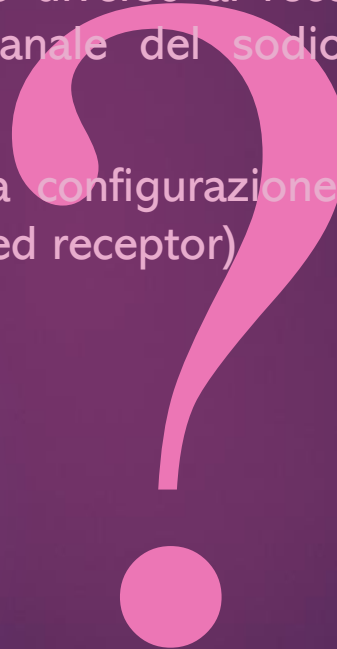
Mode of Action



- ▶ Gli anestetici locali sopprimono i potenziali d'azione nei tessuti eccitabili bloccando i canali Na^+ voltaggio-dipendenti.
- ▶ Le molecole di anestetico locale si depositano in prossimità del nervo e penetrano nella guaina nervosa grazie alle molecole di farmaco libere rimanenti
- ▶ Le molecole di anestetico locale permeano quindi le membrane degli assoni del nervo e risiedono lì e nell'assoplasma
- ▶ Il legame dell'anestetico locale ai siti dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti NaV impedisce l'apertura dei canali inibendo i cambiamenti conformazionali che sono alla base dell'attivazione dei canali.
- ▶ Durante l'insorgenza e il recupero dall'anestesia locale, il blocco degli impulsi è incompleto e le fibre parzialmente bloccate sono ulteriormente inibite dalla stimolazione ripetitiva, che produce un ulteriore legame, dipendente dall'uso, ai canali Na^+V .
- ▶ Le velocità di insorgenza e di recupero dal blocco, osservate clinicamente, sono regolate dalla diffusione relativamente lenta delle molecole di anestetico locale all'interno e all'esterno dell'intero nervo, e non dal loro legame e dissociazione molto più rapidi dai canali ionici.
- ▶ Un blocco clinicamente efficace, che può durare ore, può essere ottenuto con anestetici locali che si dissociano dai canali Na^+V in pochi secondi.
- ▶ In generale, gli anestetici locali bloccano la trasmissione degli impulsi dolorosi inibendo l'apertura dei canali Na^+V , necessari per la depolarizzazione delle membrane delle cellule nervose e la successiva propagazione degli impulsi lungo il percorso del nervo.

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI AL

- ▶ Punto ancora oggetto di discussione:
 - ▶ l'A.L. si lega in modo diverso al recettore a seconda dello stato di configurazione del canale del sodio (aperto, inattivato o chiuso) (modulated receptor)
 - ▶ a parità di affinità la configurazione molecolare del canale induce l'A.L. a legarsi (guarded receptor)



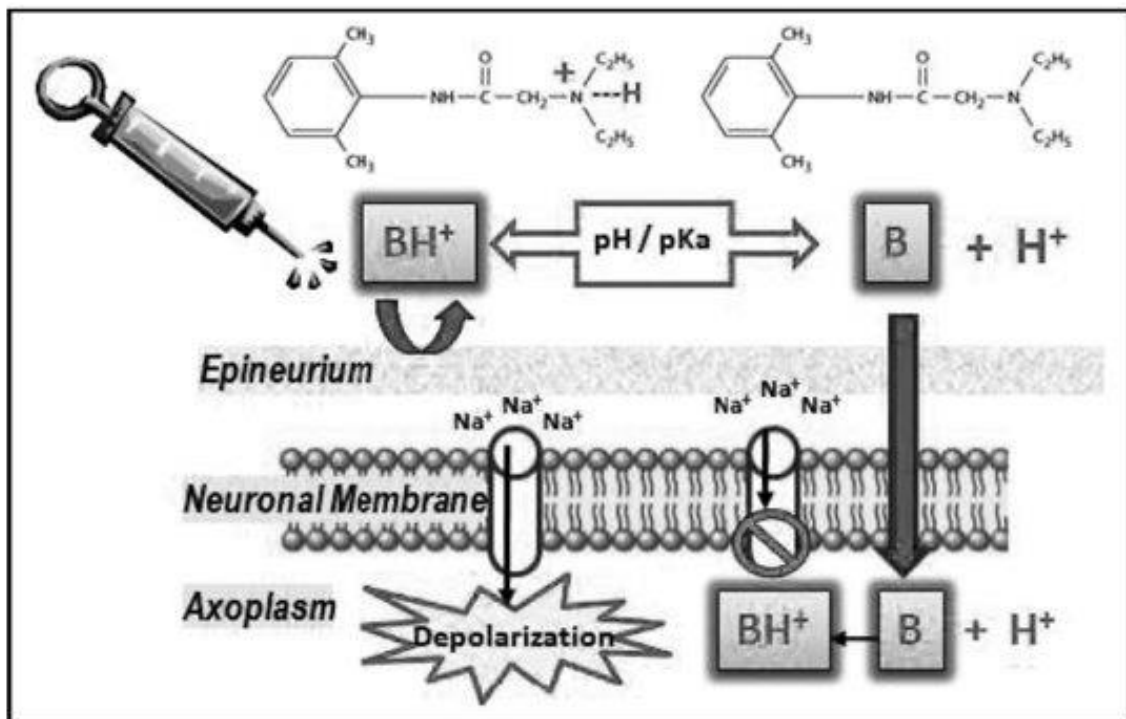
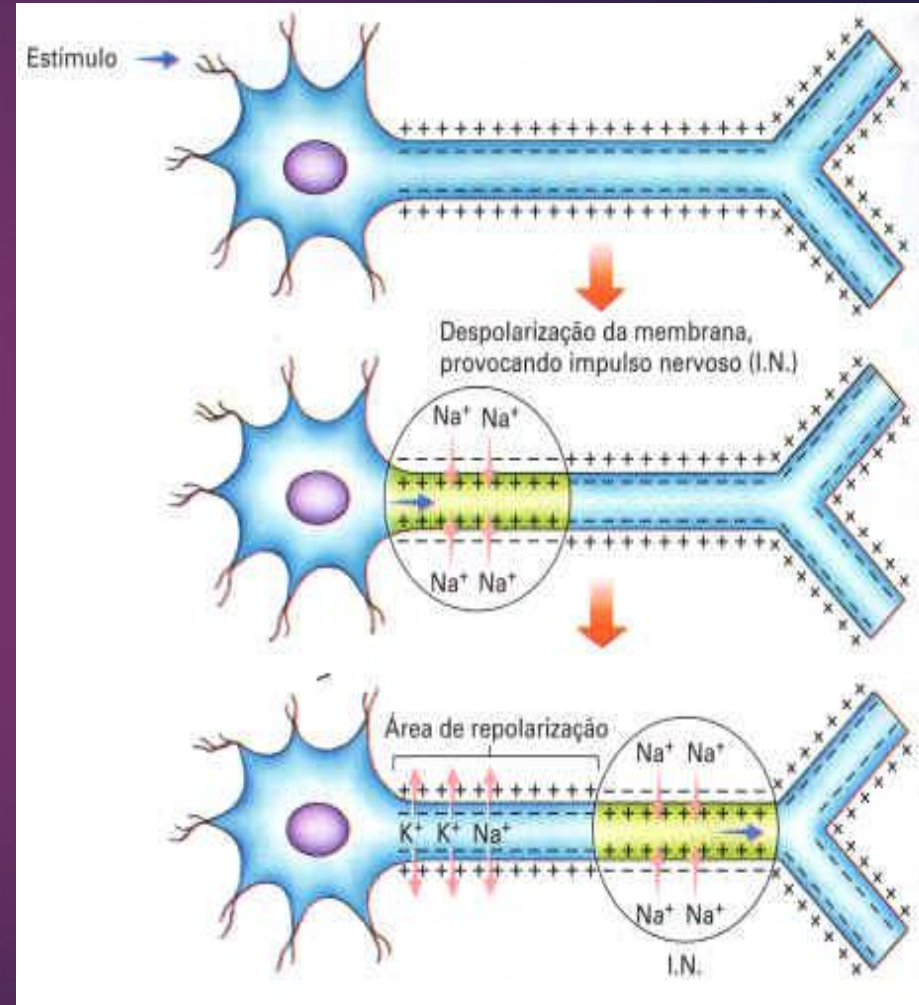
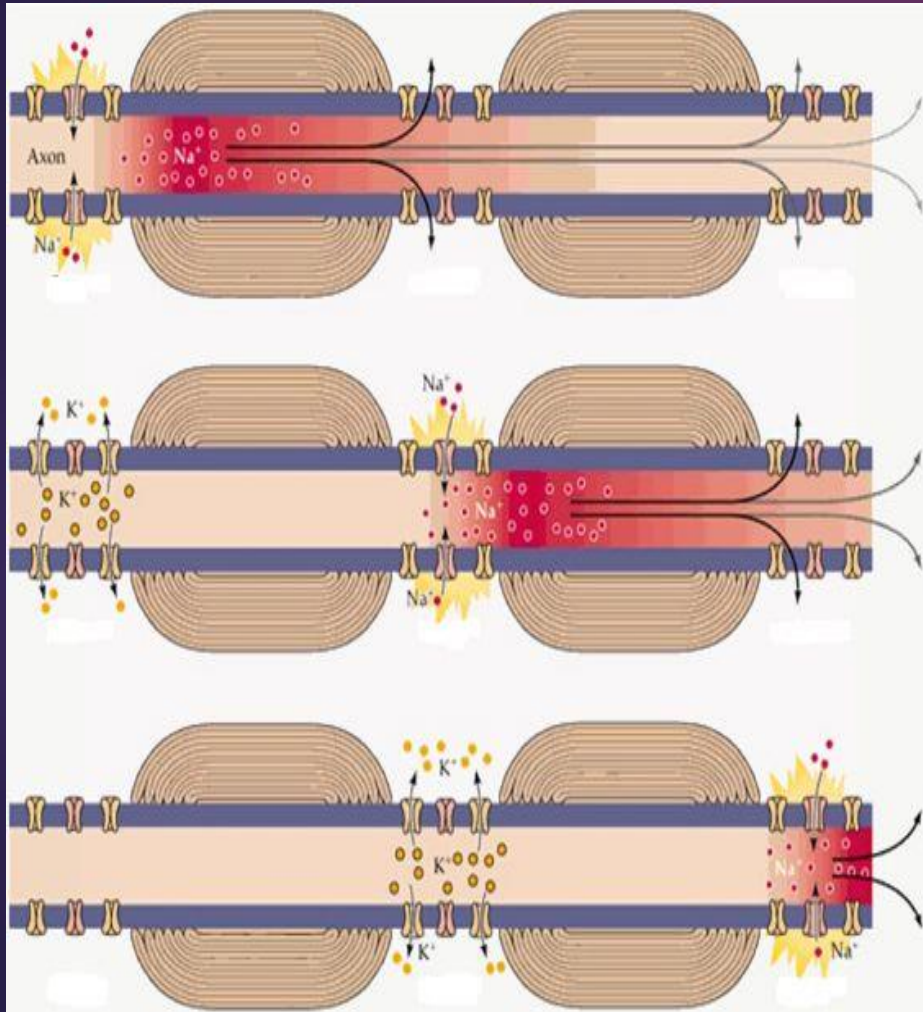


Figure 2. Local anesthetic action. An injected local anesthetic exists in equilibrium as a quaternary salt (BH^+) and tertiary base (B). The proportion of each is determined by the pKa of the anesthetic and the pH of the tissue. The lipid-soluble base (B) is essential for penetration of both the epineurium and neuronal membrane. Once the molecule reaches the axoplasm of the neuron, the amine gains a hydrogen ion, and this ionized, quaternary form (BH^+) is responsible for the actual blockade of the sodium channel. The equilibrium between (BH^+) and (B) is determined by the pH of the tissues and the pKa of the anesthetic (pH/pKa).

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI AL

- ▶ Sono stati individuati altri siti d'azione degli A.L.
- ▶ La benzocaina può dare blocco della trasmissione nervosa in forma non dissociata. Si impianterebbe nella membrana lipoproteica facendola espandere modificando così la struttura del canale del sodio con il conseguente blocco
- ▶ Canali del sodio resistenti alla tetrodotossina (TTX resistant Na^+ channels)
- ▶ Canali del potassio voltaggio dipendenti e indipendenti
- ▶ Canali del calcio
- ▶ Siti intracellulari detti “G-protein-regulated channels”

Fisiologia della trasmissione nervosa e meccanismo d'azione



Fisiologia della trasmissione nervosa e meccanismo d'azione

TABLE 29.3 Classification of Peripheral Nerves According to Anatomy, Physiology, and Function

Fiber Class	Subclass	Myelin	Diameter (μm)	Conduction Velocity (m/sec)	Location	Function	Susceptibility to Local Anesthetic Block
A	α	+	6-22	30-120	Efferent to muscles	Motor	++
	β	+	6-22	30-120	Afferent from skin and joints	Tactile, proprioception	++
	δ	+	3-6	15-35	Efferent to muscle spindles	Muscle tone	++++
		+	1-4	5-25	Afferent sensory nerves	Pain, cold temperature, touch	+++
B		+	<3	3-15	Preganglionic sympathetic	Various autonomic functions	++
C	sC	—	0.3-1.3	0.7-1.3	Postganglionic sympathetic	Various autonomic functions	++
	dC	—	0.4-1.2	0.1-2.0	Afferent sensory nerves	Various autonomic functions Pain, warm temperature, touch	+

From Bonica JJ. Principles and Practice of Obstetric Anesthesia and Analgesia. Philadelphia: FA Davis; 1967.



TOSSICITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

TOSSICITA' SISTEMICA

- ▶ La tossicità degli A.L. è dovuta a riassorbimento ematico degli stessi in ragione:
 - ▶ dell'entità della vascolarizzazione locale e della quantità di tessuto adiposo presente
 - ▶ dell'iniezione endovascolare accidentale



TOSSICITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

TOSSICITA' SISTEMICA

- ▶ Altri fattori condizionanti la tossicità degli A.L.:
 - ▶ dosaggio
 - ▶ velocità di somministrazione
 - ▶ impiego di vasocostrittore
 - ▶ caratteristiche fisico-chimiche
 - ▶ condizioni cliniche del paziente (età, patologie epatiche e/o renali e/o cardiache)
 - ▶ pH plasmatico



TOSSICITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

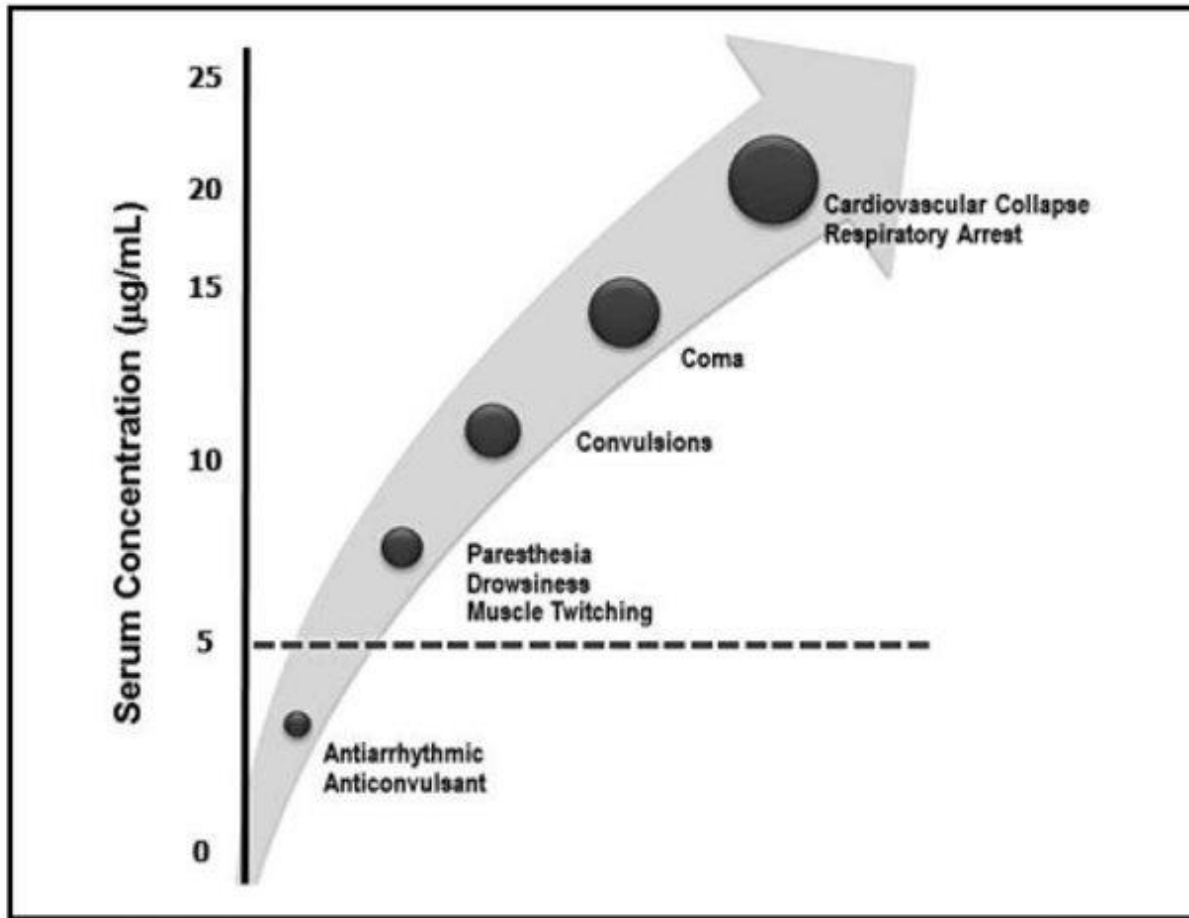


Figure 3. Approximate serum concentrations and systemic influences of lidocaine.



TOSSICITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

TOSSICITA' SISTEMICA

- ▶ Tossicità a livello del **sistema nervoso centrale**:
 - ▶ deriva dalla depressione selettiva delle fibre inibitrici con conseguente prevalenza della trasmissione eccitatoria
 - ▶ Aumentando la concentrazione plasmatica dell'A.L. si manifestano progressivamente:
 - ▶ pizzicore e formicolio lingua, sonnolenza e vertigini, senso di ebbrezza, difficoltà visive e auditive, logorrea o difficoltà di espressione verbale, nistagmo e tremori alle estremità (concentrazione di lidocaina tra 4 e 10 gamma/ml)
 - ▶ Convulsioni tonico-cloniche e crisi epilettiche (concentrazione di lidocaina >10 gamma/ml)
 - ▶ Depressione corticale e sottocorticale, depressione respiratoria, coma e morte (concentrazione di lidocaina > 20 gamma/ml)



TOSSICITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

TOSSICITA' SISTEMICA

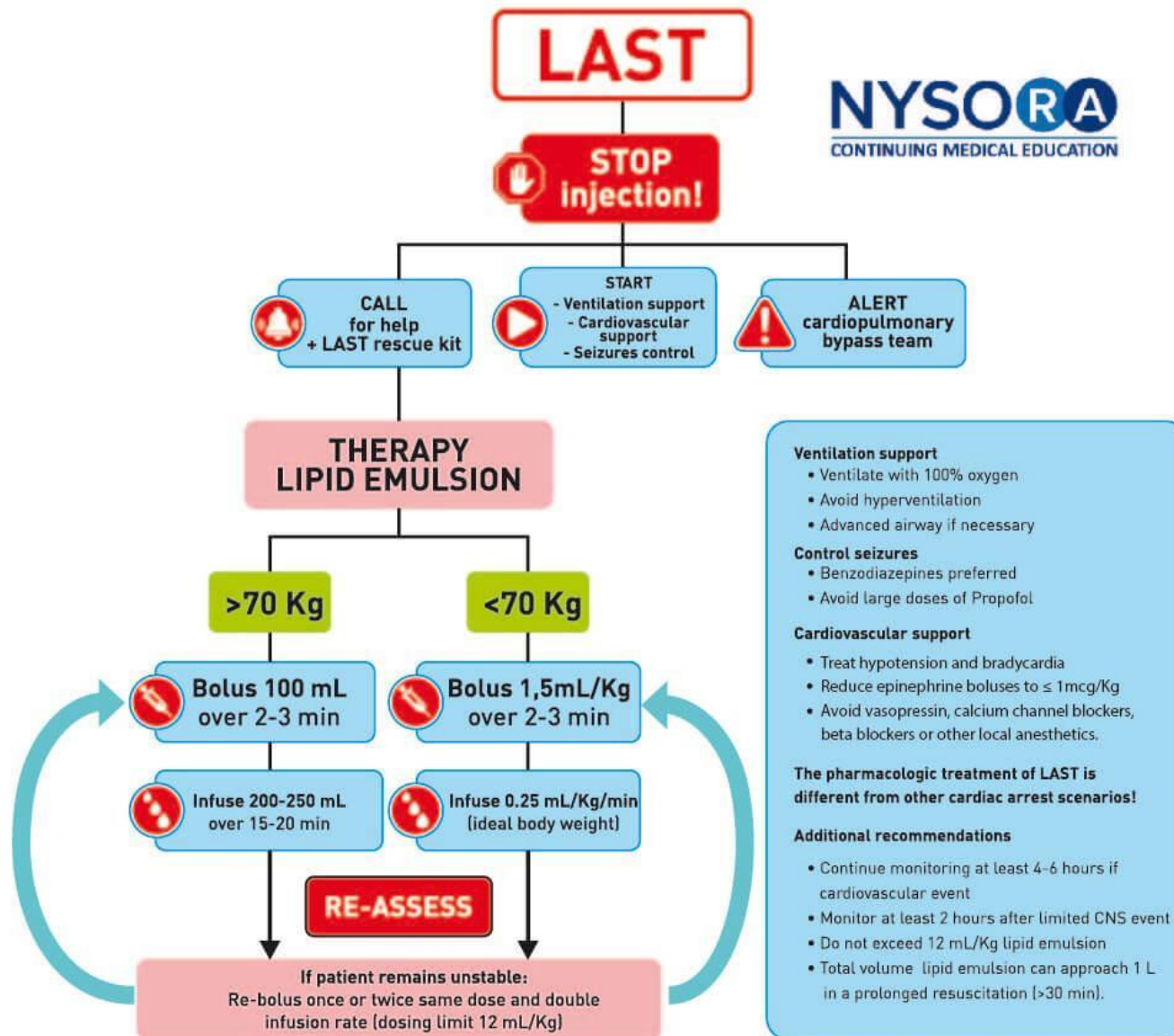
- ▶ Tossicità a livello del sistema nervoso centrale:
 - ▶ La tossicità può essere aggravata da acidosi che aumenta la quota ionizzata o da ipercapnia che comporta un aumento del flusso sanguigno cerebrale
 - ▶ Il trattamento prevede:
 - ▶ Ossigenazione con FiO_2 1
 - ▶ Diazepam 10-20 mg
 - ▶ Tiopentone sodico 100-150 mg



TOSSICITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

TOSSICITA' SISTEMICA

- ▶ Tossicità cardiovascolare:
 - ▶ È dose dipendente e compare con dosaggi elevati (concentrazione lidocaina > 15 gamma/ml)
 - ▶ Risulta particolarmente grave e difficile da trattare
 - ▶ La bupivacaina si è dimostrata l'A.L. a più alta cardiotossicità (blocco di conduzione 70 volte maggiore della lidocaina)
 - ▶ Azione sul miocardio sia con un effetto diretto (effetto inotropo negativo, blocco della conduzione cardiaca) sia con un effetto indiretto (alterazioni cardiache mediate dal SNC o alterazioni del SNA)
 - ▶ Entrambi gli effetti derivano dall'interazione dell'A.L. con i canali ionici voltaggio dipendenti e si manifestano con fenomeni aritmogeni gravi che possono giungere fino alla fibrillazione e alla asistolia
 - ▶ Aumentata da ipossia, acidosi, iperpotassiemia e gravidanza





TOSSICITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

TOSSICITA' LOCALE

- ▶ Incidenza trascurabile e non imputabile all'A.L.
- ▶ Dovute a lesioni nervose da
 - ▶ Iniezione accidentale a livello intraneurale
 - ▶ Compressione di fibre nervose per iniezione di volumi troppo elevati in un territorio poco distensibile o sede di infezione



TOSSICITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

REAZIONI ALLERGICHE

- ▶ Rare e dose indipendenti
- ▶ Dovute principalmente a derivati esterici a causa dell'attività aptenica dei metaboliti dell'acido paraminobenzoico
- ▶ Quando compaiono con A.L. amidici ciò è dovuto alla presenza di conservanti a base di paraidrossibenzoato di metile (metilparaben) che viene metabolizzato a derivati dell'ac. paraminobenzoico

IMPIEGO CLINICO DEGLI ANESTETICI LOCALI

FATTORI DETERMINANTI PER L'IMPIEGO

- ▶ POTENZA ANESTETICA
- ▶ ONSET TIME
- ▶ DURATA D'AZIONE
- ▶ ENTITA' DEL BLOCCO DIFFERENZIALE SENSITIVO-MOTORE

IMPIEGO CLINICO DEGLI ANESTETICI LOCALI

FATTORI DETERMINANTI PER L'IMPIEGO POTENZA ANESTETICA

- ▶ *In vitro* è strettamente correlata alla liposolubilità dell'A.L.
- ▶ *In vivo* la potenza sembra più dipendere dalla dose somministrata, dalla vasodilatazione intrinseca all'A.L., dalla quota adiposa e pH tissutale

IMPIEGO CLINICO DEGLI ANESTETICI LOCALI

FATTORI DETERMINANTI PER L'IMPIEGO

ONSET TIME

- ▶ *In vitro* è strettamente correlata al pKa dell'A.L.
- ▶ *In vivo* l'onset time dipende anche da altri fattori quali concentrazione della miscela, pH tissutale e sede di iniezione

IMPIEGO CLINICO DEGLI ANESTETICI LOCALI

FATTORI DETERMINANTI PER L'IMPIEGO

DURATA D'AZIONE

- ▶ Dipende dall'entità del legame proteico e della dose somministrata, dall'uso concomitante di vasocostrittori

IMPIEGO CLINICO DEGLI ANESTETICI LOCALI

FATTORI DETERMINANTI PER L'IMPIEGO

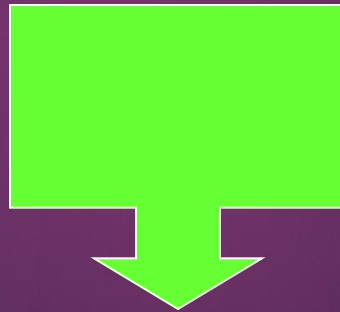
ENTITA' DEL BLOCCO DIFFERENZIALE SENSITIVO- MOTORE

- Dipende dall'entità della dose somministrata e dal tipo di A.L. impiegato

IMPIEGO CLINICO DEGLI ANESTETICI LOCALI

FATTORI DETERMINANTI PER L'IMPIEGO

Aumentando il dosaggio dell'A.L.



Aumenta l'effetto e la durata,
diminuisce l'onset time dell'A.L.

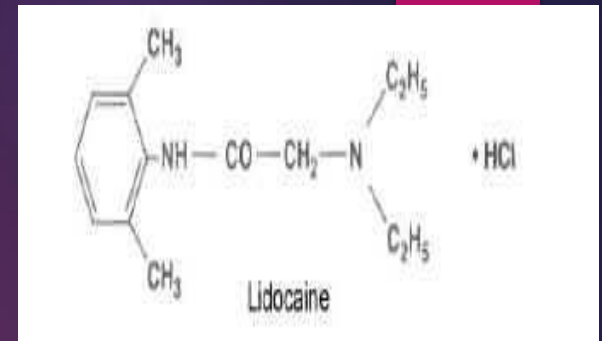
PROPRIETA' FARMACOCINETICHE DEGLI A.L. AMIDICI



A.L.	Potenza	pKa	Durata d'azione (min.)	Onset time (min.)	Legame proteico %	Metabolismo	Dose max/kg	Dose max/kg con adrenalina
Lidocaina	2	7,9	60-120	5-10	64	Epatico	7,5 mg/kg	10 mg/kg
Etidocaina	5	7,7	180-360	5-10	94	Epatico	3 mg/kg	4,5 mg/kg
Mepivacaina	2	7,6	90-180	10-15	77	Epatico	8 mg/kg	10 mg/kg
Bupivacaina	16	8,1	180-360	20-30	95	Epatico	2,5 mg/kg	4 mg/kg
Ropivacaina	12	8,1	180-360	1-15	95	Epatico	3,5 mg/kg	/
Levobupivacaina	16	8,1	180-450	< 15	97	Epatico	2 – 4,5 mg/kg	4,5 mg/kg

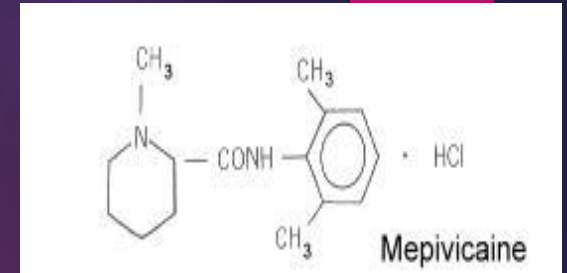
Anesthetic	pKa	Onset	Duration (with Epinephrine) in minutes	Max Dose (with Epinephrine)
Procaine	9.1	Slow	45 - 90	8mg/kg – 10mg/kg
Lidocaine	7.9	Rapid	120 - 240	4.5mg/kg – 7mg/kg
Bupivacaine	8.1	Slow	4 hours – 8 hours	2.5mg/kg – 3mg/kg
Prilocaine	7.9	Medium	90 - 360	5mg/kg – 7.5mg/kg
Articaine	7.8	Rapid	140 - 270	4.0mg/kg – 7mg/kg

LIDOCAINA



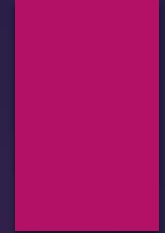
- ▶ Molto liposolubile
- ▶ Metabolismo epatico con formazione di metaboliti attivi
- ▶ Rapido onset time (5-10 min.), durata d'azione intermedia (70-90 min.)
- ▶ Dose massima 4-7,5 mg/kg nell'adulto e 7 mg/kg nel bambino
- ▶ Può provocare metemoglobinemia. Non è dimostrato un aumento di incidenza di metemoglobinemia nei bambini anche al di sotto dei 12 mesi di vita (al di sotto di un anno impiegare EMLA solo se parto dopo la 37[°] settimana di gestazione)

MEPIVACAINA



- ▶ Molto liposolubile
- ▶ Moderata attività vasocostrittive
- ▶ Metabolismo epatico
- ▶ Rapido onset time (10-15 min.), durata d'azione intermedia (90-180 min.)
- ▶ Bassa tossicità sistemica e non ha effetti cardiotossici
- ▶ Dose massima 4-8 mg/kg nell'adulto

BUPIVACAINA



- ▶ Presenta una configurazione tridimensionale L e R per la presenza di un atomo di carbonio asimmetrico che conferisce alla molecola caratteristiche chirali.
- ▶ Elevato pK_a (8,1)
- ▶ Elevata liposolubilità (coeff. ripartizione ottanolo/buffer = 346)
- ▶ Alto legame proteico (95 %) (alfa-1-glicoproteina acida e albumina)
- ▶ Lento onset time (20-30 min.), durata d'azione lunga (180-360 min.)
- ▶ Alto rischio di tossicità nervosa e cardiaca (potenza e liposolubilità elevata, legame proteico)

BUPIVACAINA

- ▶ Blocca i canali del sodio cardiaci in modo rapido con reversione molto lenta del blocco (fast in – slow out)
- ▶ L'affinità per i canali del sodio è molto elevata per l'isomero R (destrogiro)
- ▶ Concentrazione plasmatica tossica = 2-4 gamma/ml
- ▶ In gravidanza aumenta il rischio (diminuzione alfa-1-glicoproteina)
- ▶ Azione aritmogena 16 volte maggiore della lidocaina e 7 volte maggiore della ropivacaina

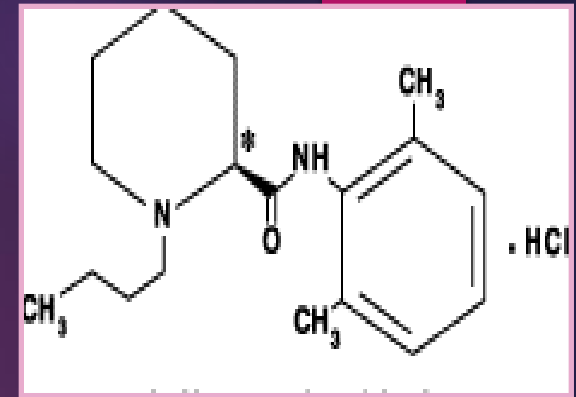
ROPIVACAINA

- ▶ Presente in commercio in forma levogira (L)
- ▶ Elevato pK_a (8,2)
- ▶ Scarsa liposolubilità (coeff. ripartizione ottanolo/buffer = 1/15) (minore affinità fibre Aβeta)
- ▶ Presenta una clearance maggiore rispetto alla bupivacaina e questo può diminuire la tossicità sistemica
- ▶ Attività vasocostrittrice intrinseca
- ▶ Elevato legame proteico (95%)
- ▶ Ridotta neurotossicità rispetto alla bupivacaina

ROIIVACAINA

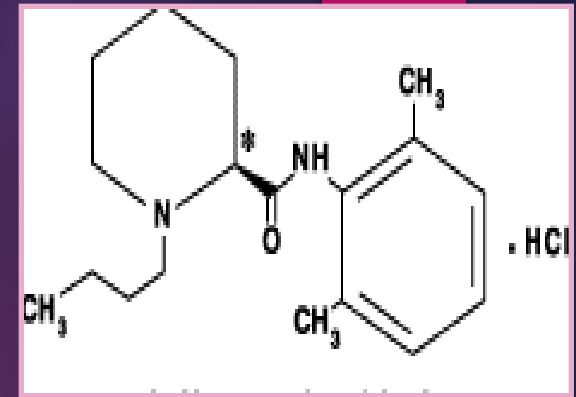
- ▶ Minore cardiotossicità rispetto alla bupivacaina e forse alla levobupivacaina
- ▶ Interagisce sia con i canali del sodio (allungamento intervallo PR) sia con quelli del potassio (allungamento intervallo QT)
- ▶ Effetti cardiovascolari: riduzione 10% PA, riduzione del dP/dT ventricolare sin. (30%), aumento pressione ventricolare sin. di fine diastole e vasodilatazione cardiaca
- ▶ La minore liposolubilità e la forma levogira (che risulta meno potente nel bloccare i canali del sodio) consentono una reversione più rapida del blocco dei canali ionici di membrana facilitando il recupero del ritmo cardiaco sinusale

LEVOBUPIVACAINA



- ▶ Enantiomero levogiro (L) della bupivacaina
- ▶ Elevato pK_a (8,1)
- ▶ Elevata liposolubilità (coeff. ripartizione ottanolo/buffer = 346)
- ▶ Alto legame proteico (97%)
- ▶ Onset time inferiore (< 15 min.) e durata d'azione più lunga (180-450 min.) della bupivacaina
- ▶ Azione vasocostrittrice intrinseca
- ▶ Possiede una clearance più elevata, un'emivita di eliminazione più breve, un volume di distribuzione minore e una diminuita affinità per il tessuto cerebrale e miocardico rispetto alla dexbupivacaina

LEVOBUPIVACAINA



- ▶ Basso rischio di tossicità cardiaca e nervosa
- ▶ Minore affinità per i canali del sodio cardiaci della bupivacaina
- ▶ Minore aritmogenicità della bupivacaina
- ▶ In gravidanza non impiegare concentrazioni allo 0,75%