

ANESTEZICE LOCALE

Leonard Azamfirei, Ruxandra Copotoiu,
Sanda-Maria Copotoiu, Dan Corneci

47

Potențialul de acțiune

Semnalul electric reprezintă limbajul prin care celulele organismului comunică între ele. Aceste semnale sunt generate la nivel celular în urma unei mari varietăți de stimuli și se transmit de-a lungul sau prin membrana celulară de la o celulă la alta.

După fixarea ligandului la receptor la nivelul membranei este transmisă o informație, de regulă ca urmare a modificării conformației receptorului. Acest proces declanșează o serie de reacții în cascadă în interiorul celulei, traduse printr-o modificare mai mult sau mai puțin profundă a activității celulare, direct la nivelul metabolismului, sau, uneori, la nivelul expresiei genelor.

Se numește **transducția unui semnal** ansamblul proceselor care contribuie deopotrivă la trecerea unei informații de natură extracelulară prin membrană (via receptori) și realizarea răspunsului fiziologic. În sens mai larg, transducția reprezintă conversia unui semnal de un tip dat într-un semnal intracelular de alt tip.

În cazul celulelor nervoase, membrana plasmatică a prelungirilor denumite axoni, posedă proprietatea remarcabilă de a conduce pe distanțe lungi o informație sub forma unui curent electric transmembranar localizat. Acest curent electric, denumit **potențial de acțiune**, se propagă de la corpul celular la extremitățile sinaptice. Această proprietate a membranei este determinată de canalele ionice.

Rolul pompelor de ioni și a canalelor

Canalele ionice (CI) sunt proteine care formează pori prin membranele celulare. Orice canal prezintă două stări, închis și deschis. Deschiderea canalelor de CI permite trecerea pasivă a ionilor, prin gradient electrochimic. Ca urmare, canalele de CI permit și controlează fluxul transmembranar pasiv de ioni și au roluri preponderente în numeroase funcții celulare: excitație, transmisie sinaptică, transducția informației, secreție și contracție.

La nivelul membranelor celulare se realizează schimburile de substanțe, transportul transmembranar realizându-se prin două tipuri principale de mecanisme: transportul pasiv realizat în sensul unor gradiente fizico-chimice transmembranare, fără a necesita consum de energie metabolică și transportul activ realizat împotriva gradientilor fizico-chimici necesitând consum de energie metabolică.

Există trei categorii de structuri membranare cu rol în transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile: canalele ionice, transportorii și ionoforii.

Canalele ionice sunt proteine care traversează membrana ca un tunel asigurând traiectul apos necesar difuziunii pasive a unor molecule simple sau ioni. Din punct de vedere funcțional canalele ionice se caracterizează prin selectivitate și permeabilitate.

Transportul transmembranar al unor substanțe împotriva gradientelor fizice nu pot fi explicate decât dacă se ia în considerare existența unor mecanisme de transport activ (pompe). Aceste mecanisme pot interveni accelerând deplasarea de-a lungul unui gradient, fie diminuând sau chiar suprimând efectul gradientelor electro-chimice.

Ca regulă generală, canalele de CI sunt deschise sau închise și, ca urmare conductanța lor poate avea două valori, 1 sau 0. Conductanța este caracteristică unui anumit tip de canal, în condițiile date de temperatură și de mediu ionic.

Curentul care traversează un singur canal (curent elementar) se prezintă pe înregistrare ca o treaptă rectangulară și poate fi pus în evidență prin metoda patch-clamp. Curentul înregistrat pe o celulă întreagă (denumit și curent macroscopic) se prezintă ca un traseu neted (în care nu se observă curenții elementari, corespunzători deschiderii unui singur canal).

Propagarea potențialului de acțiune

Aplicarea unui stimul slab nu determină apariția potențialului de acțiune, ci doar un răspuns local ce se manifestă ca o depolarizare limitată la o porțiune a membranei. Pe măsură ce intensitatea stimulului crește, depolarizarea se accentuează. Abia în momentul în care stimulul determină depolarizarea cu valori de 10-15mV apare potențialul de acțiune care se

propagă neschimbat (nedecremental), cu viteză finită, de-a lungul membranei nervoase. Orice creștere ulterioară a stimulului nu determină creșteri ale răspunsului (Legea „tot sau nimic”). Atingerea pragului de excitație determină declanșarea unui fenomen membranar exploziv, a cărui expresie electrică este potențialul de acțiune.

Fenomenele se vor desfășura astfel:

- **Perioada de latență:** reprezintă intervalul de timp dintre momentul stimulării și începutul potențialului de acțiune
- **Depolarizarea:** după perioada de latență, influxul de avalanșă a ionilor de Na determină o depolarizare totală a membranei;
- **Repolarizarea rapidă:** constă în acumularea de Na în interior acționând ca o frână reducând pătrunderea acestor ioni. Acest lucru face ca potențialul de acțiune să se mențină aproape de valoarea de vârf până în momentul în care începe al doilea fenomen declanșat de excitație și anume creșterea de 10-40 de ori a conductanței pentru K.
- **Postpotențialul negativ:** este parte finală a repolarizării și se manifestă ca o întârziere a repolarizării ce devine mai lentă față de perioada inițială rapidă. Se datorează excesului de Na intracelular.
- **Postpotențialul pozitiv:** revenirea la valori de repaus a potențialului transmembranar la sfârșitul postpotențialului negativ. Este un fenomen tranzitoriu. Prin evacuarea de Na determină un deficit intracelular tranzitoriu de sarcini pozitive. Acest deficit determină hiperpolarizarea membranei pe o durată de 80-100 ms.

Factori care influențează propagarea

În măsurarea excitabilității se utilizează întotdeauna stimuli rectangulari a caror instalare este bruscă. Între bruscheța stimulului și excitabilitate există o relație directă. La stimulări în care atingerea valorii maxime se face treptat, apare o scădere a excitabilității, denumită **acomodare**.

În afara fenomenului de acomodare, excitabilitatea este scăzută și de anumite condiții particulare cum ar fi:

- Creșterea Ca din mediu (scade permeabilitatea la Na)
- Scăderea K din mediu (hiperpolarizare); se întâlnește în așa-zisa paralizie familială periodică
- Utilizarea anestezicelor locale, care reduc permeabilitatea membranei la Na (cocaină, tetracaină, procaină).

Structura chimică a anestezicelor locale

Anestezicele locale sunt din punct de vedere chimic, baze slabe în care un fragment aromatic legat la o amină substituită printr-o legătură amidică sau esterică. La pH fiziologic sunt prezente atât forma încărcată cât și cea neîncărcată, fapt care îi conferă un grad de ionizare care este important întrucât *forma neîncărcată este cea mai liposolubilă și poate ajunge la axon.*

Din punct de vedere chimic există două grupe mari de anestezice locale (Tabel 1).

Anestezicele locale se găsesc, de regulă, în formă ionizată, la un pH neutru. Structura lor chimică le conferă anumite proprietăți:

- Potența, direct dependentă de gradul de liposolubilitate
- Durata de acțiune dependentă de gradul de legare de proteine – legare scurtă înseamnă durată scurtă de acțiune
- Timpul de instalare dependent de liposolubilitate și de constanta pKa – o constantă mare înseamnă o fracție ionizată mare ceea ce limitează capacitatea de penetrare a membranei fosfolipide, adică un timp de instalare prelungit. O constantă scăzută înseamnă o proporție mare a fracției neionizate și o penetrare mai rapidă.
- Activitatea vasodilatatorie intrinsecă

Legătura esterică este desfăcută de *colinesterază plasmatică* a cărei timp de înjumătățire este de aproximativ 1 minut iar produsul de degradare este *acidul para-aminobenzoic*;

Legătura amidică suferă procesul de N-dezalchilare urmată de hidroliza în ficat. De aceea, pacienții cu boli hepatice severe sunt mai susceptibili la reacțiile adverse ale anestezicelor amidice. Timpul de înjumătățire al anestezicelor locale este de 2-3 ore.

Tabel 1. Clasificarea chimică a anestezicelor locale

Esteri	Amide
Procaina	Lidocaina
Cocaina	Mepivacaina
Clorprocaina	Bupivacaina
Tetracaina	Etidocaina
Amethocaina	Ropivacaina
	Prilocaina
	Dibucaina

Mecanismul de acțiune al anestezicelor locale

Anestezicele locale blochează conducerea nervoasă prin interferarea cu propagarea potențialului de acțiune prin axon. Fibrele mielinizate sunt mult mai ușor blocate căci anestezicul nu trebuie să acționeze decât la nivelul nodurilor Ranvier (Tabel 2).

În forma neionizată anestezicul traversează membrana celulară și se leagă de canalele de Na în forma ionizată inhibând influxul de Na. Cu cât anestezicul este mai lipo-solubil cu atât are o potență mai mare (traversează mai ușor membrana). Pe de altă parte, cu cât anestezicul are un grad mai mare de legare de proteine cu atât are o durată mai mare de acțiune. În cadrul nervului periferic, stratul extern este blocat primul.

Există prin urmare, două mecanisme de acțiune:

- Acțiunea dependentă de blocarea canalelor de Na – substanțele liposolubile neionizate trec prin membrana fosfolipidică în axoplasmă unde este protonată iar în această formă ionizată se leagă de suprafața internă a canalelor de Na prevenind migrarea Na.
- Mecanismul expansiunii membranare – substanțele neionizate se dizolvă în membrana fosfolipidică și determină blocarea matricei canal de Na-lipoproteină, ceea ce va duce la inactivarea acesteia.

Tabel 2. Clasificarea fibrelor nervoase

Tip de fibră	Diametru (μ)	Mielinizare	Rolul fibrei	
A α	6-22	mielinizate	Eferență motorie	Aferență proprioceptivă
A β		mielinizate	Eferență motorie	Aferență proprioceptivă
A γ	3-6	mielinizate	Eferența fusului neuro - muscular	
A δ	1-4	mielinizate	Aferență pentru durere, temperatură, apăsare	
B	≤ 3	Ușor mielinizate	Fibrele preganglionare autonome	
C	0,3-1,3	nemielinizate	Aferența pentru durere, temperatură, apăsare	Fibrele postganglionare autonome

Modul de acțiune al anestezicelor locale

Blocarea fibrelor nervoase se realizează într-o anumită secvență. Mai întâi are loc blocarea SPT, fapt care va duce la vasodilatație periferică și creșterea temperatura pielii. Apoi are loc, succesiv, pierderea percepției dureroase și a celei de temperatură, pierderea propriocepției, pierderea senzației de apăsare și presiune și, în final, paralizia motorie.

Factorii care influențează efectul anestezicelor locale sunt:

- Scăderea debitului cardiac care va produce o scădere a volumului de distribuție al anestezicelor locale, ceea ce va avea ca rezultat creșterea concentrației plasmatice și a potențialul toxic al acestora.
- Bolile hepatice grave duc la creșterea duratei de acțiune a anestezicelor amidice în timp ce bolile renale au un rol minor.
- Scăderea activității colinesterazice (nou-născuți și gravide) și colinesterază atipică pot da, de asemenea, un risc crescut de toxicitate.

Farmacocinetica anestezicelor locale

Absorbția anestezicelor locale în circulația sistemică depinde de caracteristicile anestezicului utilizat, de prezența vasoconstrictoarelor supraadăugate și de locul administrării (Figura 2).

Fig. 2. Relația dintre concentrația sistemică și locul administrării anestezicului local

	Intravenos sau intraarterial accidental
Concentrație sistemică mare	Intercostal
	Caudal
	Epidural
	Plex brahial
Concentrație sistemică mică	Subcutan

Esterii sunt mult mai puțin legați de proteinele plasmatice decât amidurile. Acidul glicoproteic leagă anestezele locale cu afinitate ridicată față de albumină.

Esterii sunt hidrolizați de colinesteraza plasmatică în compuși inactivi. Unul dintre ei paraaminobenzoatul care se asociază cu reacțiile de hipersensibilitate. Hidroliza este rapidă iar timpul de eliminare scurt.

Amidurile sunt metabolizate hepatic de către amidaze. Disfuncția proteică încetinește această metabolizare.

Principalele date de farmacocinetică a anestezicelor locale apar în tabelul 3.

Tabel 3: Caracteristici farmacocinetice ale anestezicelor locale

	Potența relativă	Timp de instalare	Durata de acțiune	Concentrație plasmatică toxică (μg/ml)	pK _a	% ionizat la pH 7,4	Legare de proteine plasmatică (%)	Liposolubilitatea relativă	Eliminarea (min)
Ametocaină	8	încet	lungă	-	8,5	7	75	200	80
Cocaină	-	moderat	scurtă	0,5	8,6	5	95		100
Lidocaină	2	repede	moderată	>5	7,9	25	70	150	100
Prilocaină	2	repede	moderată	>5	7,7	33	55	50	100
Bupivacaină	8	moderat	lungă	>1,5	8,1	15	95	1000	160
Ropivacaină	8	moderat	lungă	>4	8,1	15	94	300	120
Mepivacaină	2	încet	moderată	>5	7,6	40	77	50	115

Potența relativă a anestezicelor locale diferă în funcție de aplicația lor clinică (Tabel 4).

Tabel 4: Potența relativă a anestezicelor locale

	Bupivacaină	Chlorprocaină	Lidocaină	Mepivacaină	Prilocaină	Ropivacaină
Nerv periferic	3,6	N/A	1	2,6	0,8	3,6
Spinal	9,6	1	1	1	1	N/A
Epidural	4	0,5	1	1	1	4

Reacții alergice

Anestezicele esterice produc reacții alergice datorită acțiunii p-NH₂-benzoic (metabolit). Pot produce reacții alergice și la persoanele sensibile la medicamentele cu sulf (tiazide, sulfonamide). Există două tipuri de reacții de hipersensibilitate:

- Reacții de hipersensibilitate locală: eritem local, urticarie, edem, dermatită
- Reacții de hipersensibilitate sistemică (mai rare): eritem generalizat, urticarie, edem, bronhoconstricție, hipotensiune arterială, colaps cardiovascular.

Anestezicele amidice nu produc reacții alergice.

Toxicitatea anestezicelor locale

Toxicitatea locală, tisulară este relativ rară. Poate apărea o iritație radiculară tranzitorie sau simptome neurologice tranzitorii. Acestea apar secundar injectării subarahnoidiene de volume mari sau concentrații mari de anesthetic. Riscul este mai scăzut la bupivacaină și mai crescut la lidocaină 5%. De aceea se folosesc concentrații de 1,5% sau 2% fără conservanți.

S-a raportat, de exemplu, deficit senzorial sau motor după administrare intratecală a soluției de clorprocaină cu bisulfid de Na ca și conservant. Ulterior s-a schimbat conservantul cu EDTA dar tot au apărut dureri de spate la injectare de volume mari.

Anestezicele locale sunt ineficiente în țesuturile infectate.

Toxicitatea sistemică

Injectarea intravenoasă se produce, de obicei, în blocurile nervoase unde există vase mari de sânge. Poate fi minimizată prin:

- Aspirare înaintea injectării
- Folosirea soluțiilor care conțin adrenalină pentru doza test
- Utilizarea unor creșteri mici de volum în realizarea blocului
- Utilizarea tehnicii corecte în realizarea anesteziei regionale IV.

Toxicitatea SNC se manifestă printr-un efect bifazic: inițial interneuronii sunt blocați rezultând o stare de excitație apoi are loc depresia neuronală. De aceea și manifestările clinice sunt diferite:

- Gust metalic
- Senzație de "cap ușor"
- Tinitus, tulburări vizuale
- Paretezii ale limbii și buzelor

- Fasciculații musculare
- Convulsii grand-mal
- Pierderea conștienței mergând până la comă, apnee, în faza finală.

Factori care cresc posibilitatea toxicității SNC sunt: hipercapnia, hipoxia și acidoza.

Tratament: la primele semne de toxicitate se întrerupe administrarea de anestezic și se administrează oxigen. Convulsiile se tratează cu midazolam 1-2 mg sau cu thiopental 50-200 mg. Pentru intubare, dacă este necesar, se utilizează succinilcolină.

Toxicitate cardiovasculară se datorește prelungirii intervalelor PR și QRS și se manifestă clinic prin:

- Scăderea contractilității ventriculare
- Aritmii cardiace refractare la tratament
- Pierderea tonusului vasomotor periferic care duce la colaps cardiovascular

Cocaina este singurul anestezic local care cauzează vasoconstricție la orice doză.

Injectarea iv de bupivacaină sau etidocaină produce colaps cardiovascular, de obicei refractar la terapie deoarece ambele substanțe au un grad mare de legare tisulară. Hipercapnia, hipoxia și acidoza determină creșterea acestor efecte. Ropivacaina și levobupivacaina sunt cardiotoxice mult mai slabe. De exemplu, ropivacaina se disociază mult mai repede de pe canalele de Na.

Tratament: aritmiile produse de anestezicele locale sunt uneori refractare la tratament dar dispar ulterior odată cu trecerea efectului anestezic dacă pacientul este menținut din punct de vedere hemodinamic. Este necesar administrare de oxigen, suport volemic, vasopresori. În caz de tahicardie ventriculară poate fi necesară cardioversia. Aritmiile asociate injectării iv de doze mari de bupivacaină pot necesita amiodaronă sau chiar doze mari de adrenalină.

Principalele anestezice locale

Lidocaina

Lidocaina are o structură amidică, având și un efect antiaritmie (antiaritmie de clasa Ib). Se găsește în concentrație de 0,5-1-2-4%, cu sau fără adrenalină (1 la 80000-200000), sub formă de gel, spray (10 mg per doză). Se leagă de proteinele plasmatice (de acidul alfa-glicoproteic) în proporție de 70% și se metabolizează hepatic prin dezalchilare. Eliminarea este redusă în prezența disfuncției hepatice.

EMLA

EMLA (eutectic mixture of local anesthetic) este un amestec de lidocaină 2,5% și prilocaină 5% într-o emulsie ulei/apă care formează un preparat cu o concentrație anestezică finală de 5% în care ambele substanțe, puse laolaltă capătă un set unitar de caracteristici fizice (amestec eutectic). Se prezintă sub forma unei emulsii și se utilizează la anestezia înainte de puncția vasculară. Se aplică pe piele sub un pansament ocluziv. Nu se administrează la pacienții cu methemoglobinemie întrucât toluidina, un metabolit al prilocainei, poate cauza methemoglobinemie. De asemenea, nu se administrează pe mucoase deoarece determină o absorbție foarte rapidă a anestezicului și se administrează cu precauție la pacienții care primesc antiaritmice din clasa Ib pentru că are efecte aditive cu acestea.

Bupivacaina

Bupivacaina se găsește sub formă de soluție 0,25 și 0,5%, cu sau fără adrenalină. Soluția de 0,5% conține 80 mg/ml de glucoză, ceea ce îi conferă o greutate specifică de 1026, importantă pentru administrarea subarahnoidiană.

Bupivacaina are o durată de instalare lungă dar și o durată de acțiune foarte lungă, o potență mare și o toxicitate mare, mai ales cardiacă. Este cea mai puternic legată de proteine dintre amide și se metabolizează hepatic prin dezalchilare. Doza maximă este de 2 mg/kg. Este anestezic local cel mai utilizat în tehnicile epidurale de analgezie la naștere și de terapia a durerii postoperatorii.

Levobupivacaina

Levobupivacaina este un enantiomer S al bupivacainei, care se prezintă sub formă de soluții de 2,5, 5 și 7,5%. Doza maximă la o singură administrare este de 150 mg iar doza maximă zilnică este de 400 mg.

Avantajul levobupivacainei în comparație cu bupivacaina este acela că are o toxicitate mai redusă. De pildă, doza pentru a produce depresie miocardică prin blocarea canalelor cardiace de K este mai mare decât în cazul bupivacainei iar efectele stimulatorii ale SNC, cum ar fi convulsiile, apar la o doză, de asemenea, mai ridicată decât în cazul bupivacainei.

Ropivacaina

Ropivacaina este un anestezic local din categoria amidelor, ca enantiomer S, care se găsește în concentrații de 2%, 7,5% și 10%. Enantiomerul R este mai puțin activ și mai toxic. Are o liposolubilitate redusă și, de aceea, o penetrabilitate mai redusă în fibrele nervoase de tip A-beta motorii. Prin

urmare, blocul motor produs de ropivacaină se instalează mai încet, este de o intensitate mai redusă și de o durată mai scurtă decât cel apărut după bu-pivacaină. Se metabolizează hepatic, are o instalare mai lentă a anesteziei, o durată mai lungă de acțiune, o potență mare și o toxicitate moderată. Este util pentru analgezia epidurală datorită blocajului senzitiv mult mai mare decât a celui motor.

Cocaina

Cocaina este un ester derivat dintr-o plantă numită *Erythroxyton coca*, de proveniență sud-americană, utilizat ca anestezic topic și ca vasoconstrictor local. Se absoarbe cu ușurință prin mucoase și se leagă de proteine în proporție de 95%. Se inactivează hepatic prin hidroliză. Acționează asupra receptorilor MAO. Se găsește sub formă de soluție Moffatt (cocaină 8%, 2 ml, bicarbonat de Na 1%, 2 ml, adrenalina 1:1000, 1 ml), cu utilizare în ORL și sub formă de cremă 1%-4%. Are o serie de reacții adverse: precipită hipertensiunea arterială și aritmiile, poate duce la hipotermie. Doza maximă zilnică este de 1,5 mg/Kg.

Prilocaina

Prilocaina se prezintă sub formă de soluții 0,5%-2%, are indicații asemănătoare lidocainei și se utilizează mai ales pentru anesteziile regionale iv. Doza maximă este de 6 mg/kg. Are o structură amidică și este anestezic local cel mai repede metabolizat la nivel hepatic, renal și pulmonar. Unul dintre metaboliții săi – orto-toluidina- poate precipita methemoglobinemie asemănător cremei EMLA. Este contraindicat mai ales la noi-născuți. Dacă apare methemoglobinemie, se administrează acid ascorbic și albastru de metilen.

Amethocaina

Amethocaina este un ester utilizat în anestezia topică. Se prezintă sub formă de picături, în soluție de 0,5-1% și își găsește utilizarea mai ales în oftalmologie. La instilarea inițială poate determina senzația de arsură. Există și sub formă de cremă, 4%, cu aceleași indicații ca și EMLA dar cu o instalare mai rapidă și cu efecte care durează 4-5 ore. Poate determina vasodilatație locală și eritem.

Adjuvanți ai anesteziei locale

Soluțiile de anestezic local pot conține agenți adjuvanți pentru a modifica anumiți factori ai soluției cum ar fi: pH-ul, tonicitatea și baricitatea sau pentru a îmbunătăți blocul senzitiv produs. Caracteristicile unui adjuvant ideal pentru anesteziile locale sunt:

- siguranță când este injectat în apropierea structurilor neuronale
- mai eficient decât în administrarea sistemică
- efectele adverse ale agentului adjuvant să fie tolerabile
- substanța să aibă și alte proprietăți care să favorizeze anestezia

Locul de terminare a aferențelor primare este reprezentat de coarnele dorsale ale măduvei spinării unde există o interacțiune complexă între fibrele aferente, neuronii spinali locali intrinseci și partea terminală a fibrelor descendente care vin dinspre creier. O serie de peptide, catecolamine și indolamine acționează ca și neurotransmițători în coarnele dorsale.

Interacțiunile farmacodinamice apar atunci când acțiunea unui drog este afectată de administrarea concurențială a altuia. Dacă efectul combinației este mai mare decât suma efectelor luate individual, spunem despre interacțiune că este sinergică. Interacțiunea sinergică poate apărea când drogurile afectează diferite puncte critice a aceluiași circuit nervos.

Neostigmina

Neostigmina administrată intratecal determină analgezie prin inhibarea eliberării de acetilcolină. Creșterea concentrației de acetilcolină în LCR stimulează receptorii muscarinici și nicotinici, aceasta fiind elementul cel mai important în producerea analgeziei.

Adenozina

Au fost identificate 5 clase de receptori adenozinici dintre care A1 și A2, cu subtipurile acestora s-au dovedit a avea și efect analgezic. Eficacitatea în reducerea hipersenzitivității a fost aceeași în cazul administrării intratecale a unei doze de 0,5 sau 2 mg dar efectele adverse au apărut mai ales la doza mai mare.

Adrenalina

Este de regulă utilizată în soluțiile anesteziei locale pentru a încetini absorbția sistemică. Consecința este o creștere a profunzimii și duratei blocului neuronal. În practică soluțiile de anestezic local conțin adrenalină la o concentrație de 5 μg/ml (1/200.000). Prelungirea duratei de acțiune a blocului nervos diferă cu specificul anesteziei și cu concentrația acestuia.

Creșterea cea mai mare a duratei se remarcă atunci când adrenalina este adăugată soluției de amethocaină. Adăugarea la lidocaină și bupivacaină are un efect semnificativ mai redus în ceea ce privește durata. Efectul cel mai profund al adaosului de adrenalină la soluțiile spinale apare în regiunea lombosacrată.

Dincolo de efectul de prelungire a duratei de acțiune, asocierea are și alte efecte: scăderea toxicității sistemice prin scăderea ratei de absorbție a anesteziului în circulație, creșterea intensității blocului anestezic prin efect α -agonist direct pe receptorii antinociceptori din măduvă, determină vasoconstricție locală și scăderea sângerării chirurgicale și poate fi de ajutor în evaluarea dozei test.

În cazul adaosului de adrenalină, doza maximă de adrenalină nu trebuie să depășească 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în utilizarea pediatrică și 200-250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ corp la adult.

Precauții:

- Nu trebuie utilizată pentru blocajele de nervi periferici din zonele cu circulație colaterală proastă (degetele de la mâini sau de la picioare, penis)
- Coronaropatii severe, aritmii, hipertensiune arterială necontrolată
- Hipertiroidismul
- Insuficiență utero-placentară;
- În tehnicile regionale IV

Ketamina

Ketamina este un antagonist necompetitiv al receptorilor de calciu de tip NMDA, blocând canalele deschise de calciu de pe complexul NMDA receptor, ceea ce inhibă transmisia excitației prin scăderea depolarizării. Prin acest mecanism ketamina intervine în durerea neuropatică acționând la nivelul coarnelor dorsale prin fenomenul wind-up. Ketamina produce bloc atât senzitiv cât și motor. S-a raportat mielopatie spinală după administrarea intratecală de doze mari și nu a fost dovedită o analgezie postoperatorie mai prelungită sau o scădere a necesarului de analgezic postoperator.

Clonidina

Clonidina este un agonist selectiv α_2 adrenergic având și unele proprietăți de α_1 agonist. Ea acționează sinergic cu anesteziile locale deschizând canalele de potasiu. Durata atât a blocului senzitiv cât și a celui motor după administrarea spinală și epidurală este prelungită. Cea mai frecventă reacție adversă după administrare neuraxială este hipotensiunea arterială produsă prin inhibarea simpatică directă a neuronilor preganglionari din măduva spinării.

Opioizii

Administrarea neuraxială a opioizilor produce o analgezie dependentă de doză prin receptorii opioizi din substanța gelatinoasă. Efectele analgetice ale opioizilor se bazează pe interferența diferitelor tipuri de receptori opioizi (îndeosebi receptorii μ) în măduva spinării după administrare epidurală sau intratecală. Diferențele cele mai importante între opioidele utilizate pentru analgezie sunt date de timpul de instalare, durata de acțiune și tendința de a produce efecte adverse. Doza necesară pentru administrarea intratecală de opioizi este de 10 – 20 ori mai mică decât necesarul pentru administrarea epidurală.

Antiinflamatoarele nesteroidice (AINS)

AINS inhibă sinteza de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei. De curând a fost identificată o variantă izoformă distinctă a ciclooxigenazei care apare rapid în condițiile de inflamație a unui țesut lezat. Noile AINS sunt special concepute pentru a inhiba exact această formă care poate fi lipsită de binecunoscutele reacții adverse ale AINS.

Ziconotid

Este un analgetic nonopioid dezvoltat pentru tratamentul durerii cronice severe, fiind o formă sintetică a unui *cone snail peptide w*-cenotoxin, un blocant specific de tip N al canalelor de calciu. Administrarea intratecală determină analgezie semnificativă la pacienții cu cancer sau SIDA.

Alți adjuvanți ai anestezicelor locale utilizați uneori sunt:

- **Fenilefrina** - 5mg în soluția de anestezic local prelungeste acțiunea anestezicului
- **NaHCO₃** - crește pH-ul soluției de anestezic local producând creșterea concentrației bazei în formă neionizată și determinând astfel un debut mai rapid al acțiunii. Se adaugă 1 mEq la 10 ml lidocaină / mepivacaină sau 0,1 mEq la 10 ml bupivacaină, pentru a evita precipitarea.

BIBLIOGRAFIE

1. Aitkenhead AR, Smith G. Textbook of anaesthesia, Churchill Livingstone, Edinburgh, 5th ed, 2007, p. 52-63.
2. Azamfirei L. Farmacologie pentru anesteziști. University Press, Tg. Mureș 2008, p.127-144.
3. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. Lippincott Williams Wilkins 2006, p.453-474.
4. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Manual of Pharmacology and Therapeutics. The MacGraw Hill Company, USA, 2008. 13, p. 229-232.
5. Davies NJH, Cashman JN. SNVSnopsis of Anaesthesia. Elsevier Butterworth Heineman, Philadelphia, 2006.
6. Dunn PF. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
7. Evers AS, Maze M. Anesthetie Pharmacology. Physiologic principles and clinical practice. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004.
8. Fletcher A. The cell membrane and receptors, *Anaesth Intens Care Med* 2007; 8:443-446.
9. Hadzic A. Textbook of regional anesthesia. McGraw Hill Medical 2007; 105-145
10. Hemmings HC, Hopkins PM. Foundations of anesthesia. Basic sciences for clinical practice. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2006.
11. Lullmann H, Mohr K, Hein L, Bieger D. Color atlas of pharmacology. Thieme, New York, 2005.
12. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology, Lange Med Books, 4th ed 2006: 263-275.
13. Miller RD. Anesthesia. 7th ed. Mosby 2009, p.573-604.
14. Omoigui S. The anesthesia drug handbook, Mosby Year Book, St. Louis, 1992.
15. Peck TE, Hill SA, Williams M. Pharmacology for anaesthesia and intensive care. Cambridge Medicine, Cambridge, 2008.
16. Stern RJ. Drugs, diseases & anesthesia, Lippincott-Raven Publ, New York, 1996.
17. Stoelting RK, Hillier SC. Handbook of pharmacology and physiology in anesthetic practice. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
18. Stoelting RK, Hillier SC. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 2006.
19. Stoelting RK. Handbook of pharmacology and physiology in anesthetic practice, Lippincott-Raven Publ, New York, 1995.
20. Thiel H, Roewer N. Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2006.
21. Weir CJ. Ion channels, receptors, agonist and antagonist. *Anaesth Intens Care Med* 2007; 8: 437-442.

